

**HỌC VIỆN Y – DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**  
**BỘ MÔN : DƯỢC LÝ HỌC**

**GIÁO TRÌNH**  
**DƯỢC LÝ HỌC**  
**(LƯU HÀNH NỘI BỘ)**

**HÀ NỘI 9 - NĂM 2011**

# MỤC LỤC

## Trang

Khái niệm về dược lý học	4
Dược lý học đại cương	6
Thuốc tác dụng trên thần kinh thực vật	37
Thuốc tê	65
Thuốc giãn cơ trung ương	71
Thuốc ngủ - rượu	75
Thuốc giảm đau – gây ngủ	84
Thuốc chữa động kinh	95
Thuốc hạ sốt – giảm đau – chống viêm	100
Thuốc chữa goute	116
Thuốc kháng sinh	121
Sulfamid	157
Thuốc chữa lao	163
Thuốc chữa phong	170
Thuốc chống sốt rét	173
Thuốc chống giun sán	184
Thuốc chống amip	195
Thuốc sát khuẩn – tẩy uế	199
Thuốc trợ tim	203
Thuốc chữa tăng huyết áp	213
Thuốc chữa cơn đau thắt ngực	228
Thuốc lợi niệu	235
Thuốc điều chỉnh rối loạn tiêu hóa	246
Thuốc điều chỉnh rối loạn hô hấp	263
Thuốc chữa thiếu máu	278
Thuốc tác dụng trên quá trình đông máu và tiêu fibrin	287
Thuốc hạ glucose máu	300
Thuốc hạ lipid máu	307
Hormon và thuốc điều chỉnh rối loạn hormon	314
Thuốc viên tránh thai	345
Histamin và thuốc kháng histamin	350
Vitamin	356
Các điện giải chính	373
Điều trị ngộ độc thuốc cấp tính	381
Thuốc chống ung thư	287

**Chủ biên : ThS. GVC. TRẦN THỊ PHÚC HẢI**

# KHÁI NIỆM VỀ DƯỢC LÝ HỌC

Dược lý học ( pharmacology ) là môn khoa học nghiên cứu về tương tác của thuốc trên cơ thể sống.

Thuốc là một chất hoặc hợp chất có tác dụng điều trị hoặc dự phòng bệnh tật cho người và súc vật hoặc dùng trong chẩn đoán bệnh ở lâm sàng.

Thuốc có thể có nguồn gốc từ thực vật (cây Canhkin, cây Ba gạc), từ động vật (insulin chiết xuất từ tụy tạng bò, lợn), từ khoáng vật, kim loại (kaolin, thủy ngân, muối vàng) hoặc là các chất bán tổng hợp hay tổng hợp hoá học (ampicilin, sulfamid).

*Dược lý học được chia thành:*

*Dược lực học* nghiên cứu tác động của thuốc trên cơ thể sống. Mỗi thuốc đều có tác dụng đặc hiệu trên một cơ quan hay một hệ thống của cơ thể, được sử dụng để điều trị bệnh, gọi là *tác dụng chính*. Ngoài ra, mỗi thuốc còn có các tác dụng khác, không được dùng để điều trị (gây đau đầu, buồn nôn...) được gọi là *tác dụng không mong muốn*. Hai tác dụng trên đều là đối tượng nghiên cứu của *dược lực học*.

*Dược động học* nghiên cứu về tác động của cơ thể đến thuốc, đó là quá trình hấp thu, phân phối, chuyển hoá và thải trừ thuốc. Nghiên cứu dược động học giúp thầy thuốc chọn đường đưa thuốc vào cơ thể (uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch), xác định số lần dùng thuốc trong ngày, thời điểm uống thuốc hợp lý...

*Dược lý thời khắc* nghiên cứu ảnh hưởng của nhịp sinh học trong ngày đến tác động của thuốc. Thí dụ: Penicilin G tiêm chiều tối cho nồng độ trong máu cao hơn và giữ bền hơn tiêm ban ngày...

*Dược lý di truyền* nghiên cứu những thay đổi về tính cảm thụ của cá thể, của gia đình hay chủng tộc với thuốc do nguyên nhân di truyền. Thí dụ người thiếu G<sub>6</sub>PD rất dễ bị thiếu máu tan máu do dùng sulfamid, thuốc chống sốt rét ngay ở liều điều trị thông thường.

*Dược lý cảnh giác* hay cảnh giác thuốc có nhiệm vụ thu thập và đánh giá một cách có hệ thống các phản ứng độc hại có liên quan đến việc dùng thuốc trong cộng đồng.

Những môn học trên là các chuyên khoa sâu của dược lý học. Người thầy thuốc biết rõ về thuốc, sẽ đạt được kỹ năng kê đơn *an toàn và hợp lý*.

**Mục tiêu của môn học :** sau khi học xong môn học sinh viên phải:

1. Trình bày và giải thích được cơ chế tác dụng, tác dụng và áp dụng điều trị của các nhóm thuốc đã học trong chương trình.
2. Phân tích được tác dụng không mong muốn và độc tính của thuốc, để có thể dự

phòng, phát hiện và xử trí ban đầu .

3. Kê được đơn thuốc điều trị các bệnh thông thường đúng nguyên tắc, đúng chuyên môn và đúng pháp lý.

4. Tham gia tư vấn tại cộng đồng về nội dung “sử dụng thuốc an toàn - hợp lý”

# **DƯỢC LÝ HỌC ĐẠI CƯƠNG**

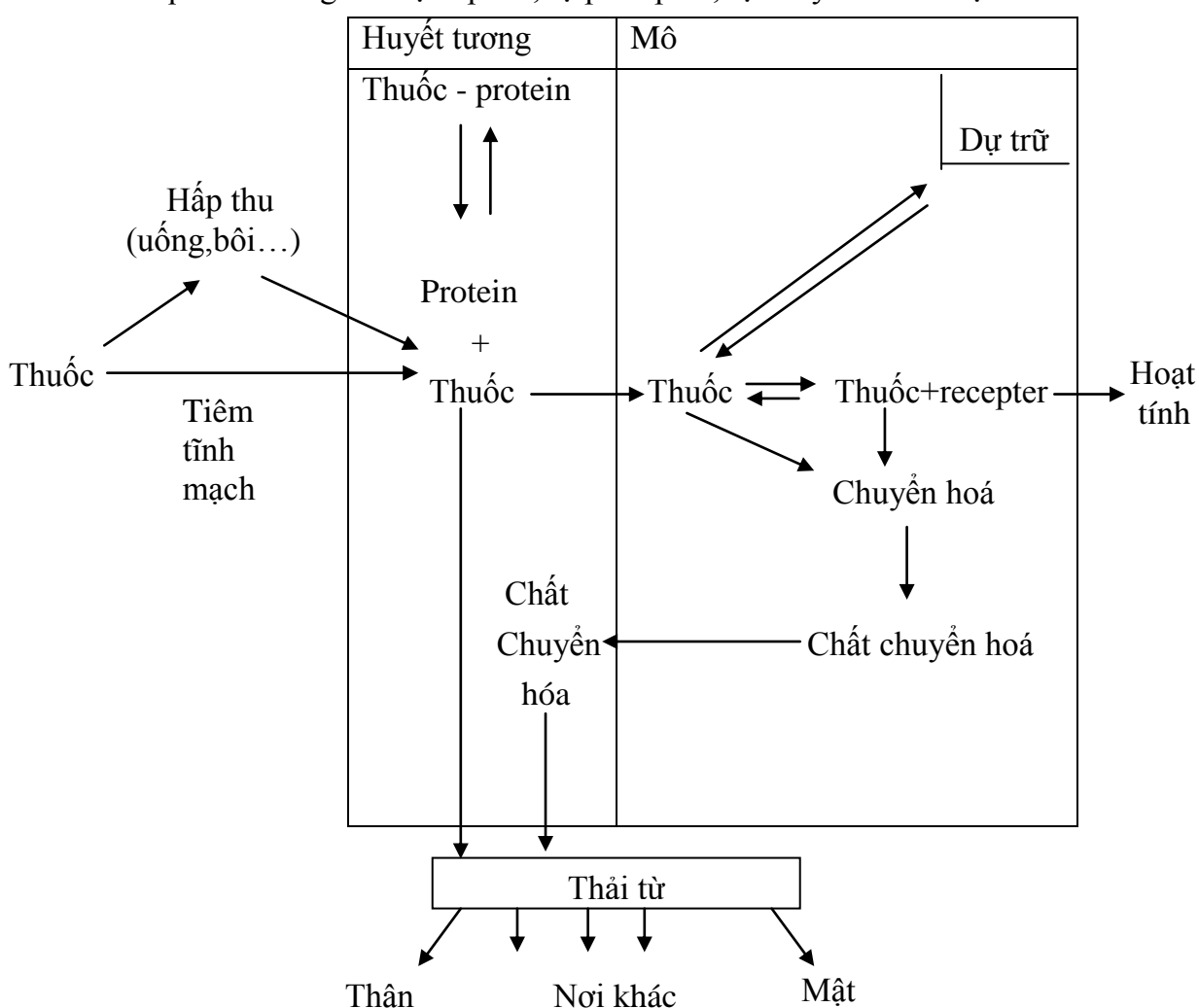
## **CHƯƠNG I: ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Mục tiêu:

1. Trình bày được đặc điểm các đường hấp thu thuốc vào cơ thể.
2. Trình bày được ý nghĩa sự gắn thuốc vào protein huyết tương.
3. Trình bày tóm tắt sự chuyển hóa thuốc trong cơ thể và ý nghĩa.
3. Trình bày được 2 đường thải trừ chính của thuốc (qua thận, qua tiêu hóa) và ý nghĩa.

Dược động học nghiên cứu các quá trình vận chuyển của thuốc từ lúc được hấp thu vào cơ thể cho đến khi bị thải trừ hoàn toàn.

Các quá trình đó gồm: Sự hấp thu, sự phân phối, sự chuyển hoá và sự thải trừ



***Quá trình vận chuyển của thuốc trong cơ thể***

## 1. Các cách vận chuyển thuốc qua màng sinh học

Để thực hiện được các quá trình trên, thuốc phải vượt qua các màng sinh học của tế bào cơ thể. Sau đây là 3 cách vận chuyển thuốc qua màng sinh học.

### 1.1. Vận chuyển bằng khuếch tán thụ động

– Những thuốc vừa tan trong nước, vừa tan trong lipid sẽ vận chuyển qua màng bằng khuếch tán thụ động (thuốc được vận chuyển từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp). Mức độ và tốc độ khuếch tán tỷ lệ thuận với sự chênh lệch về nồng độ thuốc giữa hai bên màng.

– Điều kiện của khuếch tán thụ động là *thuốc ít bị ion hoá và có nồng độ cao* ở bề mặt màng (vì chất không ion hoá sẽ tan được trong lipid và dễ hấp thu qua màng.). Những thuốc chỉ hoặc tan trong nước hoặc tan trong lipid sẽ không qua màng bằng hình thức này ( như dầu parafin).

– Sự khuếch tán của các thuốc là acid yếu và base yếu phụ thuộc vào hằng số phân ly pKa của thuốc và pH của môi trường, vì hai yếu tố này quyết định mức độ phân ly của thuốc, cụ thể:

+ Những thuốc là acid yếu sẽ hấp thu dễ trong môi trường acid

+ Những thuốc là base yếu sẽ hấp thu dễ trong môi trường base..

– Ứng dụng: khi bị ngộ độc thuốc, muốn ngăn cản hấp thu hoặc muốn thải phần thuốc đã bị hấp thu ra ngoài, ta có thể thay đổi pH của môi trường.

Thí dụ phenobarbital là một acid yếu có  $pK_a = 7,2$ , nước tiểu bình thường có pH = 7,2 nên thuốc bị ion hoá 50%. Khi nâng pH nước tiểu lên 8, độ ion hoá của thuốc là 86%, do đó thuốc tăng thải trừ.

Trong lâm sàng thường truyền tĩnh mạch  $\text{NaHCO}_3$  1,4% để điều trị khi bị ngộ độc phenobarbital.

– Với một chất khí, sự khuếch tán từ không khí vào phế nang phụ thuộc vào áp lực riêng phần của chất khí gây mê có trong không khí thở vào và độ hoà tan của khí gây mê trong máu.

### 1.2. Vận chuyển thuốc bằng hình thức lọc

– Những thuốc chỉ tan trong nước nhưng *không tan trong lipid*, có trọng lượng phân tử thấp (100 - 200 dalton ), sẽ vận chuyển qua các ống dẫn của màng sinh học do sự chênh lệch áp lực thuỷ tĩnh (áp lực lọc).

– Kết quả lọc phụ thuộc vào: đường kính và số lượng ống dẫn trên màng, các bậc thang thuỷ tĩnh, điện hoá hoặc thẩm thấu ở hai bên màng sinh học. Đường kính của ống dẫn khác nhau tùy loại màng: ống dẫn ở mao mạch tiểu cầu thận có đường kính lớn nhất ( $d = 80\text{nm}$ ) nên hệ số lọc cao nhất ở mao mạch cầu thận, ống dẫn ở nội mô

mao mạch là 40nm, ở mao mạch cơ vân là 30 Å<sup>o</sup> và mao mạch não là 7 - 9 Å<sup>o</sup> ( vì thế nhiều thuốc khó thấm qua hàng rào máu não)

### 1.3. Vận chuyển tích cực

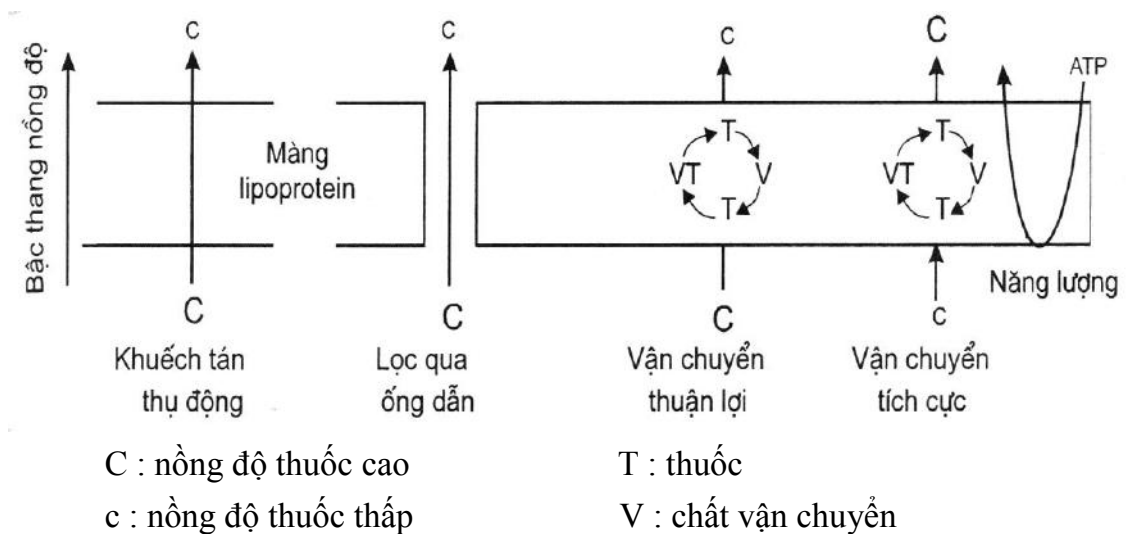
– Vận chuyển tích cực là sự vận chuyển thuốc từ bên này sang bên kia màng sinh học nhờ một “chất vận chuyển” (carrier) đặc hiệu, có sẵn ở màng sinh học.

– Vận chuyển tích cực được chia ra 2 hình thức:

+ Vận chuyển thuận lợi (*khuếch tán thuận lợi*): là hình thức vận chuyển thuốc qua màng nhờ “chất vận chuyển” và đồng biến với bậc thang nồng độ (thuốc vận chuyển từ nơi có nồng độ cao sang nơi nồng độ thấp). Vì vậy, sự vận chuyển này không đòi hỏi năng lượng. Thí dụ: vận chuyển glucose vào tế bào.

+ Vận chuyển tích cực thực thụ: là hình thức vận chuyển thuốc qua màng nhờ “chất vận chuyển” và đi ngược chiều với bậc thang nồng độ ( thuốc vận chuyển từ nơi có nồng độ thấp sang nơi nồng độ cao). Hình thức này đòi hỏi phải có năng lượng, được cung cấp do ATP thủy phân.

Thí dụ: vận chuyển  $\alpha$  - methyl - DOPA (Aldomet),  $\text{Ca}^{++}$  ở ruột, acid amin....



### *Các hình thức vận chuyển thuốc qua màng sinh học*

\* Ngoài những cơ chế vận chuyển nêu trên, thuốc và các chất khác còn được chuyển qua màng theo cơ chế ẩm bào, cơ chế thực bào...

## 2. Các quá trình dược động học

### 2.1. Sự hấp thu

– Hấp thu là sự vận chuyển thuốc từ nơi dùng thuốc (uống, tiêm, bôi...) vào máu để đi khắp cơ thể, tới nơi tác dụng.



– Tùy theo mục đích điều trị, trạng thái bệnh lý và dạng bào chế của thuốc, người ta chọn đường đưa thuốc vào cơ thể cho phù hợp. Sau đây sẽ trình bày các đường hấp thu của thuốc.

### **2.1.1 Hấp thu qua da và niêm mạc (thuốc dùng ngoài)**

#### **2.1.1.1. Qua da**

– Phần lớn các thuốc không thấm qua được da lành. Thuốc bôi ngoài da (thuốc mỡ, cao dán, thuốc xoa bóp...) dùng với mục đích tác dụng tại chỗ như để sát khuẩn, chống nấm, giảm đau....Chỉ có rất ít thuốc là dùng tại chỗ song để đạt tác dụng toàn thân như: bôi mỡ trinitrat glycerin vào da vùng tim để điều trị cơn đau thắt ngực.

– Tuy nhiên, khi da bị tổn thương (viêm nhiễm, bỏng...) bị mất lớp sừng, thuốc (chất độc) hấp thu qua da tăng lên nhiều và có thể gây độc (đặc biệt khi tổn thương da rộng).

– Một số chất độc dễ tan trong mỡ có thể thấm qua da lành và gây độc toàn thân như chất độc công nghiệp (anilin), thuốc trừ sâu loại phospho hữu cơ.

– Ngày nay, trong điều trị dùng thuốc bôi trên da để đạt tác dụng toàn thân dưới dạng miếng dán. Phương pháp này áp dụng cho thuốc có hiệu lực mạnh, liều thấp (< 10mg/ngày), thuốc có t/2 ngắn như nitroglycerin, nitrofurantoin, propranolol...

Ưu điểm: duy trì nồng độ thuốc ở huyết tương ổn định trong thời gian dài

Nhược điểm: có thể gây dị ứng hay kích ứng tại chỗ (khắc phục bằng cách thay đổi vị trí dán)

– Xoa bóp, dùng thuốc giãn mạch tại chỗ... sẽ làm tăng ngấm thuốc qua da.

– Da trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ có lớp sừng mỏng, tính thấm mạnh, dễ bị kích ứng, nên cần thận trọng khi sử dụng thuốc ngoài da cho trẻ và khi dùng cần hạn chế diện tích bôi thuốc.

#### **2.1.1.2. Qua niêm mạc**

– Dùng thuốc bôi, nhỏ giọt vào niêm mạc mũi, niêm mạc họng, đặt thuốc vào âm đạo... là để điều trị tại chỗ. Lưu ý, với thuốc thấm nhanh, trực tiếp vào máu, khi đưa vào qua niêm mạc vẫn có thể hấp thu và gây độc toàn thân như ADH dạng dung dịch phun mù mũi để điều trị đái tháo nhạt, lidocain bôi tại chỗ.

– Thuốc nhỏ mắt khi chảy qua ống mũi - lệ xuống niêm mạc mũi, thuốc có thể được hấp thu vào máu, gây tác dụng không mong muốn.

### **2.1.2. Hấp thu qua đường tiêu hoá**

– Ưu điểm: dễ dùng vì là đường hấp thu tự nhiên

– Nhược điểm: thuốc có thể bị enzym tiêu hoá phá huỷ hoặc tạo phức với thức ăn làm giảm hấp thu hoặc kích thích niêm mạc tiêu hoá.

#### **2.1.2.1. Qua niêm mạc miệng**

– Khi ngậm thuốc dưới lưỡi, thuốc thấm qua tĩnh mạch dưới lưỡi và tĩnh mạch hàm trong vào tĩnh mạch cảnh ngoài, qua tĩnh mạch chủ trên, qua tim vào đại tuần hoàn, tránh bị chuyển hoá qua gan lần đầu. Do đó thuốc xuất hiện tác dụng nhanh.

– Thí dụ: đặt dưới lưỡi nitroglycerin điều trị cơn đau thắt ngực, adrenalin chữa hen phế quản, ...

– Nhược điểm:

+ Để giữ thuốc được lâu trong miệng, người bệnh không được nuốt nước bọt, gây cảm giác khó chịu.

+ Không dùng đường này với các thuốc gây kích ứng niêm mạc hoặc có mùi vị khó chịu.

#### **2.1.2.2. Qua niêm mạc dạ dày.**

– Dịch vị rất acid ( $\text{pH} = 1,2 - 3,5$ ) so với dịch kẽ ( $\text{PH} = 7,4$ ).  $\text{PH}$  của dịch vị thay đổi tùy theo trạng thái rỗng của dạ dày (lúc đói  $\text{pH}$  từ 1,2 - 1,8, trong bữa ăn  $\text{pH}$  tăng 3 - 3,5), vì vậy, uống thuốc lúc đói và nó sẽ hấp thu không giống nhau tại dạ dày.

– Các thuốc là acid yếu sẽ dễ hấp thu ở niêm mạc dạ dày (aspirin, phenylbutazon, barbiturat...).

– Các base yếu như quinin, morphin và nhiều alcaloid khác khó hấp thu tại đây. Tuy nhiên, với các base quá yếu (cafein, theophylin) có một phần thuốc không ion hoá, nên phần này được hấp thu.

– Nhìn chung, hấp thu thuốc ở dạ dày bị hạn chế vì:

Niêm mạc ít được tưới máu, lại nhiều cholesterol

Thời gian thuốc ở dạ dày không lâu.

– Thuốc nào được hấp thu qua dạ dày nên uống khi đói (dạ dày rỗng). Nhưng nếu thuốc gây kích ứng niêm mạc dạ dày thì phải uống trong ăn hay ngay sau ăn (corticoid, CVPS, muối kali, chế phẩm chứa sắt, rượu ...).

#### **2.1.2.3. Qua niêm mạc ruột non**

– Đây là nơi thuốc hấp thu chủ yếu vì:

+ Ruột non có diện tích hấp thu rất rộng (tổng diện tích niêm mạc  $\approx 40\text{m}^2$ )

+ Niêm mạc ruột non được tưới nhiều máu

+ Nhờ nhu động ruột thường xuyên, giúp nhào nặn và phân phối thuốc đều ở diện tích rộng trên.

– Ruột non có  $\text{pH}$  từ 6- 8, nên những base yếu (ephedrin, atropin...) và một số alcaloid khác dễ hấp thu ở đây. Các acid yếu (salicylat, barbiturat...), chỉ có phần không ion hoá mới được hấp thu.

– Các thuốc ít bị ion hóa, nhưng ít hoặc không tan trong lipid cũng ít được hấp thu qua niêm mạc ruột non (sulfaguanidin, streptomycin).

– Thuốc mang amin bậc 4, khó hấp thu ở ruột non, thí dụ các loại cura không có dạng dùng đường uống.

– Các anion sulfat ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) không được hấp thu, nên  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  chỉ dùng với tác dụng nhuận tràng và tẩy tràng.

– Tăng lưu lượng máu ở ruột (nằm nghỉ) hoặc ngược lại nếu làm giảm lưu lượng máu (khi hoạt động) đều ảnh hưởng tới hấp thu thuốc qua ruột.

#### **2.1.2.4. Qua niêm mạc trực tràng**

- Hiện nay, trong điều trị hay dùng đường đặt thuốc đạn vào trực tràng.
- Đặt thuốc vào trực tràng để:
  - + Điều trị bệnh tại chỗ như viêm trực kết tràng, trĩ, táo bón...
  - + Tác dụng toàn thân như: đặt viên đạn chứa thuốc ngủ, giảm đau, hạ sốt...
- Đặt thuốc vào trực tràng thường dùng với:
  - + Thuốc khó uống do có mùi khó chịu
  - + Người bệnh không uống được: co thắt thực quản, hôn mê, nôn, trẻ em..
- Đặt thuốc vào trực tràng không bị enzym tiêu hoá phá huỷ. Khoảng 50% thuốc hấp thu qua trực tràng sẽ chuyển hoá qua gan lần đầu. Nhược điểm là thuốc hấp thu không hoàn toàn và có thể gây kích ứng niêm mạc hậu môn.
- Lưu ý: Ở trẻ em, đặt thuốc đạn vào trực tràng nhanh đạt nồng độ thuốc cao trong máu, nên dễ gây độc. Thí dụ: trẻ em dùng nhầm thuốc đạn của người lớn chứa theophyllin có thể gây co giật.

#### **2.1.3. Hấp thu qua đường tiêm**

##### **2.1.3.1. Đường tiêm dưới da**

- Thuốc hấp thu được khi tiêm dưới da là do khuếch tán ở chất gian bào liên kết, sau đó thẩm qua nội mô mạch máu và mạch bạch huyết.
- Dưới da có nhiều sợi thần kinh cảm giác và ít mạch máu, nên tiêm thuốc dưới da đau và thuốc hấp thu chậm.
- Có thể làm tăng hoặc giảm hấp thu thuốc, nếu tiêm dưới da kết hợp với thuốc giãn mạch hay co mạch. Thí dụ: trộn procain với adrenalin tiêm dưới da sẽ kéo dài thời gian gây tê của procain (adrenalin nồng độ 1: 120.000 hoặc 1: 200.000)

##### **2.1.3.2. Đường tiêm bắp (qua cơ)**

- Tuần hoàn máu trong cơ vân rất phát triển. Vì vậy, thuốc hấp thu qua cơ (tiêm bắp) nhanh hơn khi tiêm dưới da.
- Cơ có ít sợi thần kinh cảm giác nên tiêm bắp ít đau hơn tiêm dưới da.
- Tiêm bắp được dùng cho dung dịch nước, dung dịch dầu và dung dịch treo. Tuyệt đối không được tiêm bắp những chất gây hoại tử như calciclorid, uabain...

##### **2.1.3.3. Đường tiêm tĩnh mạch**

- Tiêm tĩnh mạch là đưa thuốc trực tiếp vào máu nên thuốc hấp thu hoàn toàn, tác dụng nhanh (tác dụng sau khi tiêm 15 giây), liều dùng chính xác, có thể điều chỉnh được liều nhanh. Thí dụ: có thể ngừng tiêm ngay nếu người bệnh có phản ứng bất thường.
- Tiêm tĩnh mạch được dùng với các dung dịch nước và những chất không dùng

được đường khác như chất thay thế huyết tương, chất gây hoại tử khi tiêm bắp.

- Không tiêm tĩnh mạch thuốc có dung môi dầu, dung dịch treo, chất làm kết tủa các thành phần của máu hay chất làm tan hồng cầu.

- Chú ý: tiêm tĩnh mạch quá nhanh có thể gây rối loạn tim và hô hấp, giảm huyết áp, truy tim ... ,do nồng độ thuốc tức thời quá cao ở tim, phổi, động mạch.

#### **2.1.4. Hấp thu qua những đường khác**

- Qua phổi: các chất khí và thuốc mê bay hơi có thể hấp thu qua tế bào biểu mô phế nang, niêm mạc đường hô hấp. Hiện nay, dùng dạng thuốc phun sương để điều trị tại chỗ (hen phế quản).

- Qua màng khớp: Tiêm hormon vô thương thận vào ổ khớp để chữa viêm khớp. Đường dùng này phải tuân thủ nguyên tắc vô khuẩn.

- Qua tuỷ sống: thường tiêm vào khoang dưới nhện hoặc ngoài màng cứng để gây tê vùng thấp (chi dưới, khung chậu).

## **2.2. Sự phân phối thuốc**

- Sau khi hấp thu vào máu thuốc tồn tại ở 2 dạng:

- + Phần thuốc gắn với protein huyết tương.

- + Phần thuốc ở dạng tự do. Phần này sẽ qua được thành mạch để chuyển vào các mô, tới nơi tác dụng (receptor), vào mô dự trữ hoặc bị chuyển hoá rồi thải trừ.

### **2.2.1. Sự kết hợp thuốc với protein huyết tương**

- Trong máu các thuốc được gắn với protein huyết tương (albumin hoặc với globulin ) theo cách gắn thuận nghịch.

- Khả năng gắn thuốc vào protein huyết tương mạnh hay yếu là tùy loại thuốc:

- + Gắn mạnh (75 - 98%) như: sulfamid chậm, rifampicin, lincomycin, quinin, phenylbutazon, phenytoin, diazepam, clopromazin, indometacin, dicoumarol, dogitoxin, furosemid, erythromycin, clopropamid ...

- + Gắn yếu (1 - 8%) như: barbitat, sulfaguanidin, guanethidin ...

- + Một số ít thuốc không gắn vào protein huyết tương: ure, glucose, uabain, lithium.

#### **– Ý nghĩa của sự kết hợp thuốc với protein huyết tương**

- + Khi còn đang kết hợp với protein huyết tương, thuốc chưa qua màng, chưa có hoạt tính. Chỉ dạng tự do mới cho tác dụng và độc tính (vì dạng tự do qua được màng sinh học). Thí dụ: Sulfamid “chậm” có  $t_{1/2}$  dài (20 – 40 giờ), do gắn mạnh vào protein huyết tương

- + Protein là tổng kho dự trữ thuốc: phức hợp “thuốc - protein” sẽ giải phóng từ từ thuốc ra dạng tự do, khi dạng tự do sẵn có giảm dưới mức bình thường do bị chuyển hoá và thải trừ.

+ Nếu hai thuốc cùng có ái lực với những nơi giống nhau ở protein huyết tương, sẽ gây ra sự tranh chấp. Thuốc bị đẩy khỏi protein sẽ tăng dạng tự do, tăng tác dụng và có thể gây độc.

Thí dụ người đang dùng tolbutamid để điều trị đái tháo đường, nay có đau khớp dùng thêm phenylbutazon. Phenylbutazon sẽ đẩy tolbutamid ra dạng tự do, gây hạ đường huyết đột ngột. Vì vậy, trong điều trị khi phối hợp nhiều thuốc, cần lưu ý vấn đề này.

+ Trong điều trị, những liều đầu tiên của thuốc gắn mạnh vào protein huyết tương bao giờ cũng phải đủ cao (liều tấn công) để bão hoà vị trí gắn, làm cho liều tiếp tục (liều duy trì) có thể đạt được tác dụng.

+ Trong các trường hợp bệnh lý làm gây giảm lượng protein huyết tương (suy dinh dưỡng, xơ gan, thận hư, người già,...), thì dạng thuốc tự do tăng, độc tính tăng theo, nên cần phải chỉnh liều thuốc. Như vậy, cần quan tâm đến nguyên tắc điều trị toàn diện cho người bệnh.

### **2.2.2. Các phân phối đặc biệt**

#### **2.2.2.1. Vận chuyển thuốc vào thần kinh trung ương**

– Tại đây thuốc phải vượt qua 3 “hàng rào”:

+ Từ mao mạch não vào mô thần kinh (*hàng rào máu - não*): để qua hàng rào này, thuốc phải vượt qua chướng ngại vật là *thể liên kết của tế bào nội mô mao mạch và chân của các tế bào sao* nằm rất sát nhau ngay tại màng đáy ngoài của nội mô mao mạch

+ Từ đám rối màng mạch vào dịch não tủy (*hàng rào máu - màng não hay máu - dịch não tủy*): tại đây thuốc phải vượt qua chướng ngại vật là *thể liên kết tại đám rối màng mạch*

+ Từ dịch não tủy vào mô thần kinh (*hàng rào dịch não tủy - não*): thuốc được vận chuyển bằng khuếch tán thụ động

Như vậy, ở hàng rào thần kinh trung ương, thuốc gặp những chướng ngại vật là thể liên kết ở các khoảng gian bào và chân những tế bào sao. Nên phải mất nhiều giờ, có khi nhiều ngày mới đạt được cân bằng nồng độ máu/não, khác với cân bằng máu/cơ chỉ cần vài phút hoặc vài giây.

– Các yếu tố quyết định tốc độ vận chuyển thuốc vào dịch não tủy và não cũng giống nguyên tắc thấm qua màng sinh học. Vận chuyển thuốc qua hàng rào thần kinh trung ương còn phụ thuộc vào lứa tuổi, trạng thái bệnh lý, cụ thể:

+ Ở trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh lượng myelin còn ít, cấu trúc “hàng rào” chưa hoàn thiện nên thuốc dễ khuếch tán vào não.

+ Penicilin không thấm qua được màng não bình thường, nhưng khi màng não bị viêm, penicilin và nhiều thuốc khác có thể qua được.

– Hàng rào máu não mang tính chất một hàng rào lipid không có ống dẫn, vì vậy, với

những chất tan mạnh trong lipid sẽ thấm vào não nhanh.

#### **2.2.2.2. Vận chuyển thuốc qua rau thai.**

– Mao mạch của thai nhi nằm trong nhung mao, được nhúng trong hồ máu của mẹ, vì vậy giữa máu mẹ và thai nhi có “hàng rào rau thai”. Tính thấm của màng mao mạch thai nhi tăng theo tuổi thai và sự thấm thuốc cũng theo quy luật chung:

+ Các thuốc tan trong lipid sẽ khuếch tán thụ động qua rau thai: thuốc mê bay hơi thiopental...

+ Các acid amin, glucose, các ion  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ , vitamin ... qua rau thai bằng vận chuyển tích cực.

+ Âm bào với các giọt huyết tương của mẹ.

– Kết quả

+ Trừ các thuốc tan trong nước có trọng lượng phân tử lớn  $> 1000$  (dextran) và các amin bậc 4 (galamin, neostigmin) là không qua được rau thai, còn rất nhiều thuốc có thể vào được máu thai nhi, gây nguy hiểm cho thai (phenobarbital, sulfamid, morphin ...).

+ Rau thai chứa nhiều enzym (cholinesterase, mono amin oxydase, hydroxylase ...) có thể chuyển hoá được thuốc, làm thuốc giảm tác dụng để bảo vệ thai nhi.

#### **2.2.3. Tích lũy thuốc**

Khi phân phối, thuốc (hoặc chất độc) có thể “nằm lỳ” ở một bộ phận nào đó trong cơ thể, gây tích lũy thuốc với hai lý do:

– Thuốc tạo liên kết cộng hoá trị với một số mô trong cơ thể và được giữ lại hàng tháng đến hàng chục năm sau dùng thuốc (có khi chỉ là một lần dùng): DDT gắn vào mô mỡ, tetracyclin gắn vào những mô đang calci hoá (sụn tiếp hợp, răng trẻ em), arsen gắn vào tế bào sừng, lông, tóc ...

– Thuốc vận chuyển tích cực: nồng độ quinacrin trong tế bào gan khi dùng thuốc dài ngày có thể cao hơn nồng độ trong huyết tương tới vài trăm lần

### **2.3. Sự chuyển hoá thuốc**

– Chuyển hóa thuốc là quá trình biến đổi của thuốc trong cơ thể dưới ảnh hưởng của các enzym tạo nên những chất ít nhiều khác với chất mẹ, được gọi là chất chuyển hóa. Trừ một số ít thuốc không biến đổi trong cơ thể mà thải trừ nguyên dạng như strychnin, kháng sinh aminosid..., còn phần lớn các thuốc đều bị chuyển hóa trước khi thải trừ.

– Mục đích của chuyển hoá thuốc là đề thải trừ chất lạ (thuốc, chất độc) ra khỏi cơ thể: Cơ thể chuyển hoá thuốc từ dạng không phân cực thành dạng phân cực hay từ dạng phân cực yếu thành dạng phân cực mạnh giúp dễ bị thải trừ (dạng phân cực ít tan trong lipid nên không được tái hấp thu ở tế bào ống thận)

Thí dụ: nếu không bị chuyển hoá, thiopental một thuốc rất dễ tan trong mỡ có

thể được giữ lại trong cơ thể 100 năm.

– Nơi chuyển hoá và các enzym xúc tác cho chuyển hoá:

+ Gan là nơi chuyển hoá chính, vì gan chứa hầu hết các enzym tham gia chuyển hoá thuốc (phần lớn enzym nằm ở lưới nội bào nhẵn, 1 số nằm ở ty thể và bào tương).

+ Ngoài ra các enzym ở niêm mạc ruột, huyết thanh, phổi, thần kinh trung ương và vi khuẩn ruột cũng tham gia chuyển hoá một số thuốc.

### **2.3.1. Các phản ứng chuyển hoá chính**

Các phản ứng chuyển hoá thuốc được chia thành 2 pha: các phản ứng ở pha I và các phản ứng ở pha II.

#### **2.3.1.1. Các phản ứng ở pha I**

– Sau khi chuyển hóa qua pha này, các thuốc đang ở dạng tan được trong lipid sẽ trở nên *có cực hơn, dễ tan trong nước hơn*. Nhưng về mặt tác dụng thì:

+ Đa số các thuốc bị mất hoặc giảm hoạt tính

+ Một số thuốc còn hoạt tính

+ Một số thuốc bắt đầu có hoạt tính.

– Các phản ứng ở pha I gồm:

Phản ứng oxy hoá \*\*\* là phản ứng quan trọng nhất

Phản ứng thủy phân

Phản ứng khử

+ **Phản ứng oxy hoá thuốc qua microsom gan**

Đây là phản ứng phổ biến nhất, được xúc tác bởi các enzym oxy hoá ( mfo: mixed - function - oxydase enzym system) có nhiều trong microsom gan. Trong đó, đặc biệt là họ enzym cytochrom P<sub>450</sub> (cytP<sub>450</sub>), khu trú ở lưới nội bào nhẵn của tế bào gan và một vài mô khác. Trong cơ thể người hiện đã tìm thấy 12 tít cytP<sub>450</sub> .

Phản ứng oxy hoá loại này đòi hỏi NADPH, O<sub>2</sub> và được thực hiện theo các bước như sau:

• Cơ chất (thuốc: XH) phản ứng với dạng oxy hoá của cytP<sub>450</sub> (Fe<sup>3+</sup>) tạo thành phức hợp XH - cytP<sub>450</sub> (Fe<sup>3+</sup>)

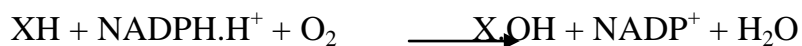
• Phức hợp XH - cytP<sub>450</sub> (Fe<sup>3+</sup>) nhận 1 electron từ NADPH, bị khử thành XH - cytP<sub>450</sub> (Fe<sup>2+</sup>)

• Sau đó phức hợp XH - cytP<sub>450</sub> (Fe<sup>2+</sup>) phản ứng với 1 phân tử oxy và nhận một electron thứ 2 từ NADPH để tạo thành phức hợp oxygen hoạt hoá.

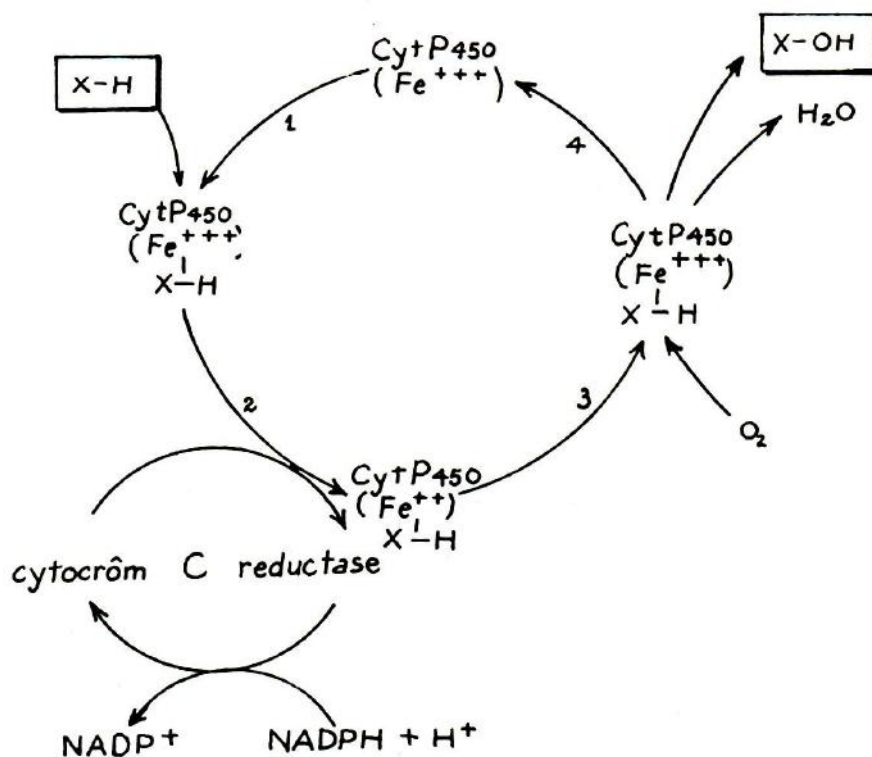
• Cuối cùng 1 nguyên tử oxy được giải phóng sẽ tạo H<sub>2</sub>O. Còn nguyên tử oxy thứ 2 sẽ oxy hoá cơ chất (thuốc): XH → XOH và cytP<sub>450</sub> được tái tạo

• Phản ứng tổng quát sự oxy hoá thuốc:





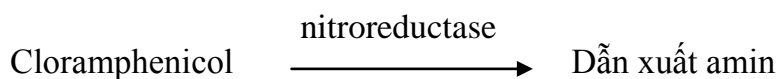
Ngoài thuốc ra, nhiều cơ chất sinh lý của cơ thể cũng được oxy hoá qua  $\text{cytP}_{450}$  như các hormon cấu trúc steroid.



*Sơ đồ oxy hóa thuốc của cytochrom  $P_{450}$*

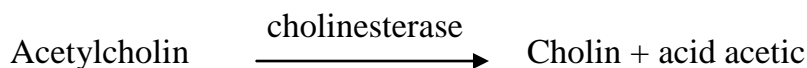
#### + Phản ứng khử

Các dẫn xuất nitơ, các aldehyd, carbonyl được khử bởi các enzym: azoreductase, nitro - reductase, alcol dehydrogenase ... , thí dụ:



#### + Phản ứng thủy phân

Các ester hoặc amid bị thủy phân bởi các enzym esterase, amidase có trong huyết tương, gan, thành ruột và các mô.



### 2.3.1.2. Các phản ứng ở pha II



– Sau khi chuyển hóa ở pha này, thuốc trở thành các phức hợp *không còn hoạt tính, tan dễ trong nước* và bị thải trừ. Riêng sulfamid bị acetyl hoá lại trở lên khó tan trong nước hơn, dễ kết thành tinh thể trong ống thận, gây sỏi máu hoặc vô niệu.

– Các phản ứng pha II gồm:

Phản ứng liên hợp \*\*\*

Phản ứng acetyl hoá

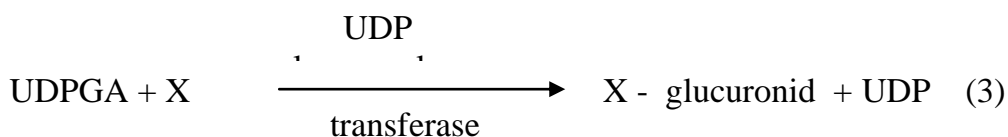
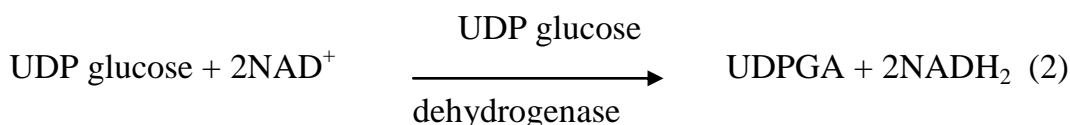
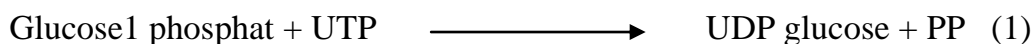
Phản ứng metyl hoá

Trong 3 loại phản ứng thì phản ứng liên hợp là phản ứng thường gặp, vì vậy pha 2 còn được gọi là pha liên hợp

– Chất chuyển hoá vừa tạo thành do bị chuyển hóa ở pha I, có thể liên hợp với acid acetic, acid sulfuric, acid mecapturic, acid glucuronic trong cơ thể. Trong đó quan trọng nhất là phản ứng liên hợp với acid glucuronic.

#### **\* Phản ứng liên hợp với acid glucuronic (glucuro - hợp)**

Acid glucuronic chỉ liên hợp với thuốc sau khi đã được hoạt hóa dưới dạng acid uridin diphosphat glucuronic (UDPGA) và có xúc tác của UDP glucuronyl - transferase nằm ở microsom gan để tạo thành glucuronid, quá trình diễn ra gồm 3 phản ứng:



UDPGA là acid glucuronic hoạt hoá (uridin diphosphat glucuronic acid)

X: thuốc hay hoá chất

UDP glucose - dehydrogenase: enzym trong bào tương

UDP glucuronyl - transferase: enzym trong microsom gan

Dạng **glucuronid** vừa tạo thành có tính acid, ion hoá được ở pH sinh lý, rất tan trong nước, nên được thải nhanh qua nước tiểu hoặc qua mật. Như vậy, phản ứng liên hợp thuốc với acid glucuronic (glucuro - hợp) là quá trình giải độc thuốc.

#### **2.3.2. Các yếu tố làm thay đổi tốc độ chuyển hoá thuốc**

– Tuổi: trẻ sơ sinh thiếu nhiều enzym chuyển hoá thuốc. Ở người cao tuổi enzym giảm

do cơ quan bị lão hoá. Vì vậy, khi dùng thuốc cho 2 đối tượng này cần phải thận trọng.

- Di truyền: Do xuất hiện các enzym không điển hình hay thiếu enzym tham gia chuyển hoá thuốc.

- Yếu tố ngoại lai

- + Chất gây cảm ứng enzym: là những chất (thuốc) làm tăng tổng hợp các enzym ở microsom gan, nên làm thuốc bị chuyển hoá nhanh và nhanh mất tác dụng. Thí dụ: barbiturat, meprobamat, diazepam, clopromazin, phenylbutazon, tolbutamid, spironolacton, rifampicin, griseofulvin... Khi dùng những thuốc này cùng các thuốc cũng bị chuyển hoá qua microsom gan, sẽ làm *giảm tác dụng* của thuốc được phối hợp hoặc của chính nó (hiện tượng quen thuốc). Trái lại, với những thuốc phải qua chuyển hoá mới có tác dụng (tiền thuốc), khi dùng chung với thuốc gây cảm ứng enzym sẽ bị tăng độc tính.

- + Các chất ức chế enzym: là những chất có tác dụng ức chế, làm giảm hoạt tính của enzym chuyển hoá thuốc, do đó làm *tăng tác dụng* của thuốc phối hợp. Isoniazid, quinin, quinidin, cloramphenicol, dicoumaron, cimetidin..., được xếp vào nhóm này.

- Yếu tố bệnh lý: bệnh lý làm tổn thương chức phận gan sẽ làm giảm chuyển hoá thuốc tại gan: viêm gan, gan nhiễm mỡ, xơ gan, ung thư gan..., dễ làm tăng tác dụng hoặc độc tính của thuốc bị chuyển hoá qua gan.

## 2.4. Sự thải trừ

Thuốc có thể được thải trừ dưới dạng nguyên chất hoặc dạng đã bị chuyển hoá qua nhiều đường khác nhau, song có 2 đường thải trừ quan trọng, đó là:

### 2.4.1. Thải trừ qua thận

- Là đường thải trừ quan trọng nhất vì có khoảng 90% thuốc thải qua đường này.

- Các thuốc tan trong nước và có trọng lượng phân tử < 300 sẽ thải trừ qua thận: sau khi uống 5-15 phút, thuốc đã có mặt ở nước tiểu, sau 30- 90 phút có nồng độ cao nhất ở đây, sau đó giảm dần. Khoảng 80% lượng thuốc đưa vào được thải trong 24 giờ.

- Quá trình thải trừ thuốc qua thận bao gồm:

- + Lọc thụ động qua cầu thận: là dạng thuốc tự do, không gắn vào protein huyết tương.

- + Bài tiết tích cực qua ống thận

- Tại đây có sự cạnh tranh để thải trừ. Thí dụ dùng thiazid kéo dài, cơ thể giảm thải acid uric dễ gây bệnh gout (thiazid và acid uric có cùng chất vận chuyển ở ống thận).

- Quá trình bài tiết tích cực xảy ra chủ yếu ở ống lượn gần. Tại đây có 2 hệ vận chuyển khác nhau, một cho các anion hữu cơ (các acid hữu cơ) và một cho các cation hữu cơ (các base hữu cơ)

+ Khuếch tán thụ động qua ống thận : một phần thuốc đã thải trong nước tiểu ban đầu được tái hấp thu vào máu bằng khuếch tán thụ động. Quá trình này xảy ra ở ống lượn gần, ống lượn xa và phụ thuộc nhiều vào pH nước tiểu. Điều này được ứng dụng trong điều trị ngộ độc thuốc, như kiềm hoá nước tiểu để tăng thải các thuốc acid yếu và ngược lại.

– *Ý nghĩa lâm sàng*

+ Làm giảm thải trừ để tiết kiệm thuốc: penicilin dùng cùng probenecid sẽ làm cho tác dụng của penicilin bền hơn.

+ Tăng thải trừ để điều trị ngộ độc: kiềm hoá nước tiểu khi bị ngộ độc phenobarbital.

+ Nếu người bệnh có suy thận, cần phải giảm liều thuốc

#### **2.4.2. Thải trừ qua tiêu hoá**

– Thải qua nước bọt: một số alcaloid (quinin, atropin, strychnin...), một số kim loại nặng, paracetamol, penicilin, sulfamid, tetracyclin...thải qua nước bọt. Trong quá trình bài tiết thuốc vẫn có thể gây ra tác dụng (thuốc thải nguyên dạng). Thí dụ : kháng sinh spiramycin bài tiết qua nước bọt có tác dụng điều trị nhiễm khuẩn ở miệng - hầu họng.

– Thải vào dạ dày: Một số base vẫn tiết vào dạ dày, mặc dù không dùng uống. Những chất này có thể được tái hấp thu qua ruột và có chu kỳ “ ruột – dạ dày” như morphin, quinin, ...

– Sau khi chuyển hoá ở gan, các chất chuyển hoá sẽ thải trừ qua mật theo phân ra ngoài. Một số chất chuyển hoá glucuronid của thuốc sau thải qua mật xuống ruột được tái hấp thu về gan, theo đường tĩnh mạch gánh trở lại vòng tuần hoàn, gọi là thuốc có "chu kỳ ruột - gan". Những thuốc này tích lũy trong cơ thể làm kéo dài tác dụng (morphin, tetracyclin, digitalis trợ tim...).

#### **2.4.3. Thải qua sữa**

– Các chất tan mạnh trong lipid, có trọng lượng phân tử dưới 200 thường dễ dàng thải qua sữa (barbiturat, CVPS, tetracyclin, các alcaloid...).

– Sữa có pH acid thấp hơn huyết tương nên các thuốc là base yếu có thể có nồng độ trong sữa cao hơn trong huyết tương và các thuốc là acid yếu thì có nồng độ thấp hơn.

#### **2.4.4. Thải qua phổi**

Phổi thải qua các chất bay hơi như rượu, tinh dầu thảo mộc và hoạt chất của chúng (eucalyptol, menthol...), các chất khí như protoxyd nitơ, halothan, cacotyl (trong củ tỏi) và các dung môi bay hơi (benzen, tricloethylene...)

#### **2.4.5. Thải qua các đường khác**

– Thải qua mồ hôi : iodid, bromid, hợp chất kim loại nặng, As, quinin, long não,

acid benzoic, rượu ethylic, sulfamid...

- Thải qua da, sừng, lông tóc: hợp chất As, F
- Qua niêm mạc mũi và tuyến nước mắt: iodid, sulfamid, rifampicin.

**LƯỢNG GIÁ:**

1. Trình bày đặc điểm các đường hấp thu thuốc vào cơ thể.
2. Trình bày 2 phản ứng chuyển hóa thuốc quan trọng ở gan (oxy hóa qua và liên hợp với acid glucuronic)..
3. Trình bày đặc điểm 2 đường thải trừ chính của thuốc (qua thận và qua tiêu hóa)

## **CHƯƠNG II: ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LỰC HỌC**

**Mục tiêu:**

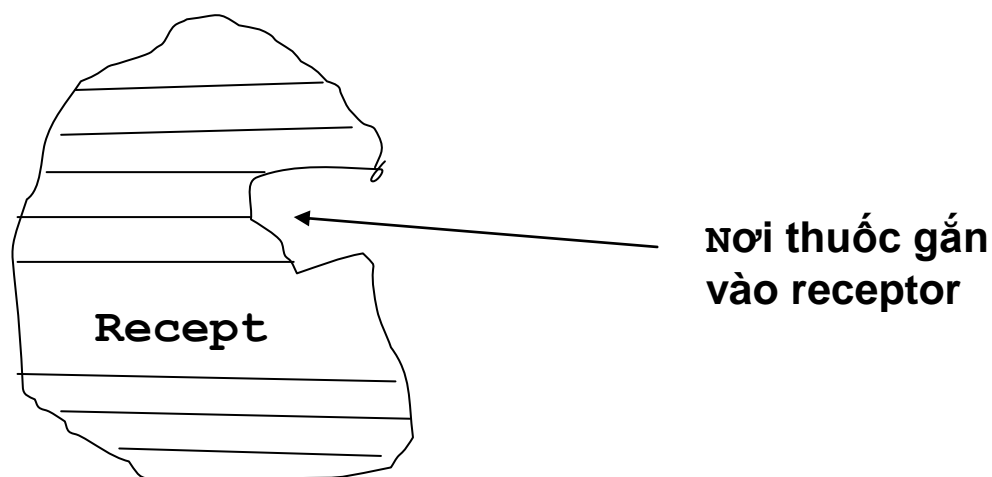
1. Trình bày được cơ chế tác dụng chung của thuốc.
2. Trình bày được các cách tác dụng của thuốc và ứng dụng trong điều trị.
3. Trình bày được nội dung các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

Dược lực học nghiên cứu tác dụng của thuốc lên cơ thể sống và giải thích cơ chế các tác dụng của thuốc.

### **1. Cơ chế tác dụng của thuốc**

#### **1.1. Receptor**

- Tác dụng của phần lớn thuốc là kết quả của sự tương tác giữa thuốc với receptor
- *Receptor là một thành phần đại phân tử, tồn tại với một lượng giới hạn trong một số tế bào đích, có thể nhận biết một cách đặc hiệu chỉ một phân tử “thông tin” tự nhiên (hormon, chất dẫn truyền thần kinh) hoặc một tác nhân ngoại lai (chất hoá học, thuốc) để gây ra một tác dụng sinh học đặc hiệu là kết quả của tác dụng tương hỗ đó.*
- Bản chất của Receptor là protein
- Thuốc gắn vào receptor theo các kiểu liên kết hoá học sau:
  - + Liên kết hydro
  - + Liên kết ion
  - + Liên kết Vander - waals
  - + Liên kết cộng hoá trị
- Có 2 loại chất tạo phức hợp với receptor:
  - + Chất chủ vận (agonist)
  - + Chất đối kháng (antagonist)



## 1.2. Cơ chế tác dụng của thuốc

### 1.2.1. Tác dụng của thuốc thông qua receptor

– Thuốc hoặc các chất nội sinh liên kết với receptor (gọi chung là chất gắn) để cho tác dụng.

+ Nếu chất gắn là những chất nội sinh, receptor được coi là receptor sinh lý và kết quả của tương tác là điều hoà chức năng sinh lý của cơ thể.

+ Nếu tác dụng của thuốc trên receptor giống với chất nội sinh gọi là chất chủ vận (pilocarpin trên receptor M – cholinergic).

+ Nếu thuốc gắn vào receptor không gây tác dụng giống chất nội sinh mà là ngăn cản chất nội sinh gắn vào receptor được gọi là chất đối kháng (D – tubocurarin tranh chấp với acetylcholin tại receptor N của cơ vân).

– Một số thuốc thông qua việc giải phóng các chất nội sinh trong cơ thể để gây tác dụng: amphetamin làm giải phóng adrenalin ở thần kinh trung ương, nitrit làm giải phóng NO gây giãn mạch...

– Ngoài receptor tế bào, các receptor của thuốc còn là:

+ Các enzym chuyển hoá hoặc điều hoà quá trình sinh hoá:

*Ức chế enzym* : thuốc chống viêm phi steroid ức chế cyclooxygenase làm giảm tổng hợp các prostaglandin ( $E_1$ ,  $E_2$ ,  $F_{2\alpha}$ ,  $F_{1\alpha}$ ) nên có tác dụng hạ sốt, giảm đau...

*Hoạt hoá enzym* : catecholamin hoạt hoá adenylyl cyclase. Các yếu tố vi lượng như  $Mg^{++}$ ,  $Cu^{++}$ ,  $Zn^{++}$  hoạt hoá nhiều enzym protein kinase, phosphokinase tác dụng lên nhiều quá trình chuyển hoá của tế bào.

+ Các ion: thuốc gắn vào các kênh ion, làm thay đổi sự vận chuyển ion qua màng tế bào. Thí dụ: novocain cản trở  $Na^+$  nhập vào tế bào thần kinh cho tác dụng gây tê.

### 1.2.2. Tác dụng của thuốc không qua receptor

– Thuốc có tác dụng do tính chất lý hoá không đặc hiệu

+ Muối  $MgSO_4$  khó hấp thu qua niêm mạc tiêu hóa, khi uống sẽ “gọi nước” vào và giữ nước trong lòng ruột nên có tác dụng tẩy. Khi tiêm vào tĩnh mạch sẽ kéo nước từ

gian bào vào máu, dùng điều trị phù não.

+ Manitol dùng liều cao, làm tăng áp lực thẩm thấu trong huyết tương. Khi lọc qua cầu thận, không bị tái hấp thu ở ống thận, làm tăng áp lực thẩm thấu trong ống thận, gây lợi niệu.

+ Những chất tạo chelat, khi vào cơ thể tạo phức mới không thấm qua màng sinh học và dễ thải trừ. Các chất tạo chelat thường dùng như:

EDTA (ethylen diammin tetraacetic acid), muối Na và Ca của acid này để điều trị ngộ độc các ion hoá trị 2: sắt, chì, mangan, đồng hay tăng thải  $\text{Ca}^{++}$  trong ngộ độc digitalis

BAL (dimercaprol) được dùng để điều trị ngộ độc kim loại nặng như As, Pb, Hg.

+ Than hoạt hấp phụ được các hơi, các độc tố nên dùng chữa đầy hơi, ngộ độc...

+ Các base yếu làm trung hoà dịch vị acid dùng để chữa loét dạ dày như hydroxyd nhôm, magnesi oxyd.

– Các thuốc có cấu trúc tương tự như những chất sinh hoá bình thường, có thể thâm nhập vào các thành phần cấu trúc của tế bào, làm thay đổi chức phận của tế bào, như:

Thuốc giống purin, giống pyrimidin, nhập vào acid nucleic ( chống ung thư, chống virus ).

Sulfamid giống PABA, làm vi khuẩn dùng nhầm, không phát triển được.

Kháng sinh ức chế quá trình tạo vách, ức chế tổng hợp protein, ức chế tổng hợp acid nhân của vi khuẩn làm vi khuẩn không phát triển được hoặc tiêu diệt vi khuẩn.

## **2. Các cách tác dụng của thuốc**

### **2.1. Tác dụng tại chỗ và toàn thân**

– Tác dụng tại chỗ là tác dụng có tính cục bộ và khur trú ngay tại nơi thuốc tiếp xúc (một bộ phận hay một cơ quan nào đó), khi thuốc chưa được hấp thu vào máu như:

Tác dụng chống nấm của cộn A.S.A khi bôi ngoài da

Tác dụng sát khuẩn của cộn  $70^{\circ}\text{C}$  khi xoa trên da

Tác dụng bao niêm mạc ống tiêu hoá của hydroxyd nhôm khi uống...

– Tác dụng toàn thân là tác dụng xảy ra sau khi thuốc đã được hấp thu vào máu qua đường hô hấp, tiêu hoá hay đường tiêm như: thuốc mê, thuốc trợ tim, thuốc lợi niệu...

### **2.2. Tác dụng chính và tác dụng không mong muốn**

– Tác dụng chính là tác dụng được dùng để điều trị bệnh và phòng bệnh.

– Tác dụng không mong muốn là những tác dụng không dùng cho mục đích điều trị. Ngược lại, các tác dụng này còn có thể gây khó chịu cho người dùng (chóng mặt, buồn nôn) hoặc nặng có thể gây phản ứng độc hại (ngay ở liều điều trị) cho người dùng thuốc, thí dụ:

+ Aspirin có tác dụng hạ sốt, giảm đau và chống viêm (tác dụng chính), nhưng lại gây xuất huyết tiêu hoá (tác dụng không mong muốn).

+ Nifedipin là thuốc điều trị tăng huyết áp (tác dụng chính), nhưng có thể gây nhức đầu, nhịp tim nhanh (tác dụng không mong muốn), tăng enzym gan và tụt huyết áp (tác dụng độc hại).

– Trong điều trị, thường phối hợp thuốc để tăng tác dụng chính và giảm tác dụng không mong muốn, thí dụ:

+ Phối hợp vitamin B<sub>6</sub> với INH (isoniazid) để phòng bệnh thần kinh ngoại biên (dị cảm, cồng, mệt mỏi chi dưới và bàn chân) do isoniazid gây ra.

+ Phối hợp hydroxyd nhôm với hydroxyd magesi trong điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng. Cả hai thuốc đều có tác dụng bao niêm mạc, chống toan (tác dụng chính), song hydroxyd magesi lại làm giảm tác dụng gây táo bón của hydroxyd nhôm.

– Việc thay đổi đường dùng thuốc cũng có thể khắc phục tác dụng không mong muốn do thuốc gây ra như dùng đường đặt thuốc vào hậu môn là để tránh tác dụng khó uống và gây buồn nôn của một số thuốc.

### **2.3. Tác dụng hồi phục và không hồi phục**

– Tác dụng hồi phục: là những tác dụng của thuốc bị mất đi sau khi thuốc bị chuyển hoá, thải trừ và trả lại trạng thái sinh lý bình thường cho cơ thể. Thí dụ:

Sau gây mê để phẫu thuật, người bệnh trở lại trạng thái bình thường, tỉnh táo.

Procain gây tê, dây thần kinh cảm giác chỉ bị ức chế nhất thời.

– Tác dụng không hồi phục: là những tác dụng để lại trạng thái hoặc biểu hiện bất thường cho cơ thể, sau khi thuốc đã chuyển hoá và thải trừ. Thí dụ:

Thuốc chống ung thư diệt tế bào ung thư và bảo vệ tế bào lành.

Tác dụng gây suy tuỷ khi dùng chloramphenicol liều cao và dài ngày.

Tác dụng làm hỏng men răng của trẻ < 8 tuổi khi dùng tetracyclin.

### **2.4. Tác dụng chọn lọc**

– Một thuốc có thể có tác dụng trên nhiều cơ quan khác nhau khi dùng điều trị. Tác dụng được gọi là chọn lọc là tác dụng điều trị xuất hiện sớm nhất và mạnh nhất với một cơ quan. Thí dụ: Morphin biểu hiện tác dụng trên nhiều cơ quan, nhưng ức chế trung tâm đau là tác dụng chọn lọc.

– Thuốc có tác dụng chọn lọc làm cho việc điều trị có hiệu quả hơn, tránh được nhiều tác dụng không mong muốn của thuốc.

## **3. Những yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc**

Có hai yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc là: các yếu tố thuộc về thuốc và các

yếu tố thuộc về người dùng thuốc.

### 3.1. Các yếu tố thuộc về thuốc

#### 3.1.1. Tính lý hoá (tính tan trong nước - tính tan trong lipid)

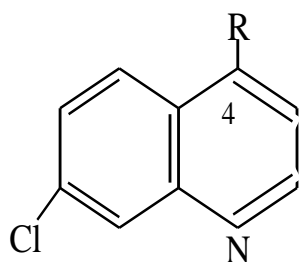
– Thuốc phải đủ tan trong nước thì mới được hấp thu, phân phối, di chuyển trong cơ thể để phát huy tác dụng và độc tính, thí dụ: bari clorid tan trong nước cho độc tính cao, còn bari sulfat không tan nên không độc, dùng làm thuốc cản quang.

– Các thuốc muốn khuếch tán thụ động qua màng sinh học phải tan được trong lipid.

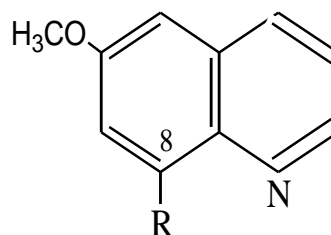
#### 3.1.2. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

##### 3.1.2.1. Thay đổi nhóm có hoạt tính

– Thí dụ 1: thuốc chống sốt rét nhóm 4- aminoquinolein (cloroquin), có chuỗi thẳng gắn vào vị trí 4 của nhân quinolein cho tác dụng diệt thể vô tính của plasmodium trong hồng cầu. Nếu chuyển chuỗi thẳng đó sang vị trí 8 của nhân quinolein, được nhóm 8 - amino - quinolein diệt thể giao bào trong máu người bệnh và làm "ung" giao tử ở muỗi Anophen, có tác dụng chống lây lan bệnh.

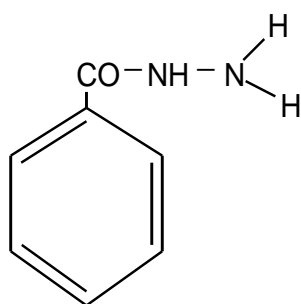


Nhãn 4- aminoquinolein

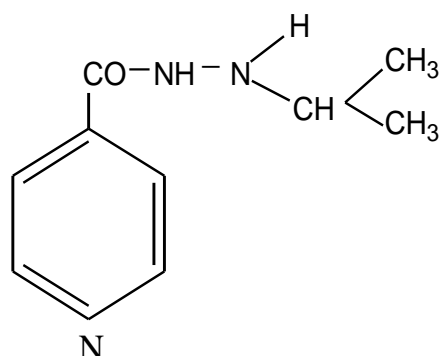


Nhãn 8- aminoquinolein

– Thí dụ 2: Thay đổi nhỏ trong công thức của isoniazid (thuốc chống lao), ta được iproniazid, có tác dụng chống trầm cảm (2 thuốc gắn vào 2 receptor hoàn toàn khác nhau).



isoniazid



iproniazid

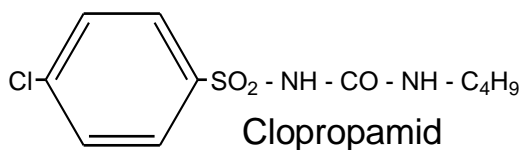
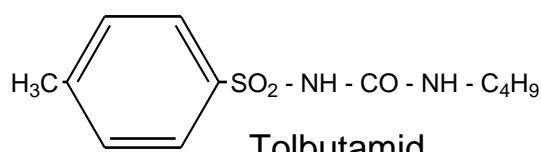


\* Như vậy, khi thay đổi cấu trúc của nhóm có hoạt tính thì *dược lực học* (tác dụng) của thuốc thay đổi.

### 3.1.2.2. Thay đổi cấu trúc

– Khi cấu trúc chung của thuốc thay đổi, sẽ làm thay đổi tính chất lý hoá, sự hoà tan của thuốc trong nước hoặc trong lipid, sự gắn thuốc vào protein, độ ion hoá và tính vững bền của thuốc.

– Thí dụ: tolbutamid bị microsom gan oxy hoá gốc - CH<sub>3</sub> ở vị trí para, có t/2 là 4 - 8 giờ. Thay gốc - CH<sub>3</sub> bằng Cl được clopropamid rất khó bị chuyển hoá, t/2 của thuốc kéo dài 35 giờ, nên gây hạ đường huyết mạnh và bền hơn tolbutamid



### 3.1.3. Dạng thuốc

Dạng thuốc là hình thức trình bày đặc biệt của dược chất, để đưa dược chất vào cơ thể. Dạng thuốc khác nhau, có ảnh hưởng khác nhau tới hiệu quả điều trị.

– *Độ tán nhỏ*: thuốc càng mịn, diện tích tiếp xúc càng tăng, hấp thu thuốc càng nhanh. Thí dụ: tác dụng của griseofulvin sẽ tăng gấp 2 - 4 lần, nếu kích thước hạt dưới 5 micromet.

– *Tá dược*: tá dược không phải chỉ là chất "cho thêm" vào để bao gói thuốc, mà còn ảnh hưởng đến dược động học của thuốc.

Thí dụ: khi thay calci sulfat (thạch cao - tá dược cổ điển) bằng lactose để dập viên diphenylhydantoin, đã làm 57 người bệnh động kinh, bị ngộ độc, giống như khi uống quá liều thuốc (Bệnh viện Brisban, Úc, 1968). Nguyên nhân là do calci sulfat chỉ đóng vai trò một khung mang, không tiêu và xốp, giúp dược chất giải phóng từ từ trong ống tiêu hoá, còn lactose lại làm cho dược chất hoà tan nhanh, hấp thu ồ ạt trong thời gian ngắn.

– *Dung môi*: mỗi thuốc chỉ vững bền ở một vùng pH nhất định. Khi thay đổi pH của dung môi sẽ ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc. Thí dụ: Penicilin G vững bền ở PH từ 6 đến 6,5 và mất tác dụng nhanh ở pH < 5 và pH > 7,5.

## **3.2. Các yếu tố thuộc về người dùng thuốc**

### **3.2.1 Tuổi**

#### **3.2.1.1. Trẻ em**

Trẻ em có những đặc điểm riêng của sự phát triển mà khi dùng thuốc phải lưu ý, đó là:

##### *– Hấp thu thuốc*

+ Tại dạ dày pH cao hơn trẻ lớn. Do đó, chậm hấp thu các acid yếu (phenobarbital, paracetamol, aspirin) và tăng hấp thu các base yếu (theophylin, ampicilin).

+ Lượng máu trong cơ vân ít, co bóp cơ vân kém, lượng nước nhiều trong khối lượng cơ vân..., nên thuốc hấp thu chậm và thất thường khi tiêm bắp (gentamycin, phenobarbital, diazepam).

+ Hấp thu qua trực tràng rất tốt. Thí dụ đặt thuốc đạn diazepam đạt nồng độ trong máu trẻ sơ sinh ngang khi tiêm tĩnh mạch.

+ Da trẻ em lớp sừng mỏng, dễ thấm thuốc. Vì vậy:

Thận trọng với corticoid (hấp thu nhiều).

Không xoa tinh dầu mạnh: menthol, long não vì kích ứng mạnh dễ gây phản xạ hô hấp (ngạt)

Không dùng thuốc kích ứng: acid salicylic, rượu, iod.

##### *– Phân phối thuốc*

+ Sự gắn thuốc vào protein huyết tương còn kém, do protein trong huyết tương thiếu về lượng, yếu về chất và một phần protein huyết tương còn gắn với bilirubin. Vì vậy, thuốc ở dạng tự do cao, tác dụng và độc tính của thuốc tăng.

+ Hệ thần kinh chưa phát triển, myelin còn ít, hàng rào máu não chưa đủ bảo vệ, thuốc thấm vào thần kinh trung ương nhanh hơn, nhiều hơn người lớn nên dễ gây tác dụng không mong muốn.

##### *– Chuyển hoá*

Hệ enzym chuyển hoá thuốc chưa phát triển nên phản ứng chuyển hóa thuốc ở 2 pha đều kém.

##### *– Thải trừ:*

+ Cả 3 chức năng của thận là : lọc qua tiểu cầu thận, thải qua tế bào biểu mô ống thận và tái hấp thu còn yếu

+ Lưu lượng máu qua thận ít. Vậy, thuốc nào thải chính qua thận sẽ bị kéo dài  $t/2$  ở huyết tương.

– Ở trẻ, tế bào chứa nhiều nước, do đó không chịu được các thuốc gây mất nước. Mọi mô và cơ quan đang phát triển nên hết sức thận trọng khi dùng các loại hormon (đặc biệt là hormon sinh dục)

#### **3.2.1.2. Người cao tuổi**

Người cao tuổi cũng có những đặc điểm riêng cần lưu ý:

- Sự bài tiết HCL ở dạ dày giảm, làm giảm hấp thu các thuốc có tính acid (aspirin, salicylat, barbiturat) và tăng hấp thu các thuốc có tính base (morphin, quinin, cafein).
- Tuổi máu ở ruột giảm, nhu động ruột giảm, thuốc giữ ở ruột lâu hơn, thời gian đạt nồng độ hấp thu tối đa chậm.
- Protein ở huyết tương có lượng không đổi, nhưng phần albumin giảm, nên lượng thuốc tự do tăng. Vì vậy, chú ý khi dùng loại thuốc gắn nhiều vào protein huyết tương.
- Khối lượng cơ giảm nhưng mỡ tăng, thuốc tan trong mỡ bị giữ lâu.
- Dòng máu qua gan giảm. Gan "già cỗi" không tổng hợp đủ enzym. Vì vậy, phản ứng chuyển hóa thuốc qua gan bị giảm.
- Dòng máu qua thận giảm, chức phận thận giảm. Vì vậy, những thuốc thải nguyên dạng > 65% qua thận sẽ dễ gây độc như: kháng sinh aminosid, cephalosporin, digitoxin. Thí dụ:  $t_{1/2}$  của digoxin ở huyết tương người 80 tuổi là 75 giờ, còn ở thanh niên là 30 giờ.
- Người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh (cao huyết áp, xơ vữa mạch, tiểu đường), điều trị dùng nhiều thuốc một lúc, do đó cần rất chú ý tương tác thuốc khi kê đơn.

### **3.2.2. Giới**

Nhìn chung, không có sự khác biệt về tác dụng và liều lượng của thuốc khi dùng cho nam và nữ. Tuy nhiên, với nữ giới, cần chú ý đến 3 thời kỳ:

#### **3.2.2.1. Thời kỳ có kinh nguyệt**

Không cấm hẳn thuốc, nhưng nếu phải dùng thuốc dài ngày, có đợt nghỉ thì nên sắp xếp vào lúc có kinh.

#### **3.2.2.2. Thời kỳ có thai**

Trong 3 tháng đầu, dùng thuốc dễ gây dị tật bẩm sinh, tạo ra quái thai. Trong 3 tháng giữa thuốc có thể ảnh hưởng xấu đến sự phát triển của bào thai. Trong 3 tháng cuối, thuốc có thể gây sảy thai hoặc đẻ non. Vì vậy, khi chỉ định dùng thuốc cho phụ nữ có thai, cần cân nhắc thật kỹ giữa lợi ích cho người mẹ và mức nguy hại cho bào thai.

#### **3.2.2.3. Thời kỳ cho con bú**

- Rất nhiều thuốc khi dùng cho người mẹ sẽ thải trừ qua sữa và như vậy có thể gây độc hại cho con. Các nghiên cứu về các loại thuốc này còn chưa được đầy đủ, do đó tốt nhất là chỉ nên dùng những loại thuốc thật cần thiết cho mẹ.
- Tuyệt đối không dùng những thuốc có chứa thuốc phiện và dẫn xuất của thuốc phiện (codein, viên rửa) vì thuốc thải qua sữa gây ức chế trung tâm hô hấp của trẻ (có thể gây ngừng thở).
- Không dùng các loại corticoid (gây suy thượng thận trẻ), các kháng giáp trạng tổng hợp và iod (gây rối loạn tuyến giáp), cloramphenicol, các thuốc phối hợp sulfamid với trimethoprim (có thể gây suy tuỷ).

– Thận trọng khi dùng các thuốc ức chế thần kinh trung ương (meprobamat, diazepam), thuốc chống động kinh cho trẻ, vì đều gây mơ màng và li bì cho trẻ.

### **3.2.3. Cân nặng**

Hai người có cân nặng khác nhau là do hơn nhau ở lượng mỡ. Cần lưu ý đến thuốc tan trong lipid, thuốc tích lũy ở mỡ.

Thí dụ : một vài thuốc phải dùng ở người béo với liều cao hơn ở người có cân nặng bình thường (thuốc mê, thuốc ngủ, an thần, thuốc tâm thần...). Ngược lại, người gầy ít mỡ dễ nhạy cảm với các loại thuốc tích lũy ở mỡ (barbiturat, chất diệt côn trùng chứa clo).

## **4. Những trạng thái tác dụng đặc biệt của thuốc**

### **4.1. Phản ứng có hại của thuốc**

– Định nghĩa (theo WHO) : phản ứng có hại của thuốc là một phản ứng độc hại, không được định trước và xuất hiện ở liều lượng thường dùng cho người.

– ADR (adverse drug reaction) là gọi chung cho mọi triệu chứng bất thường xảy ra khi dùng thuốc đúng liều.

### **4.2. Phản ứng dị ứng**

– Dị ứng cũng là một ADR.

– Do thuốc là một protein lạ (insulin, thyroxin lấy từ súc vật), là đa peptid, polysaccharid có phân tử lượng cao... mang tính kháng nguyên.

– Tuy nhiên, một số thuốc có phân tử lượng thấp hoặc chất chuyển hoá của thuốc cũng có thể gây dị ứng, bởi vì chúng mang tính bán kháng nguyên (hapten). Khi vào cơ thể hapten gắn với một protein nội sinh và tạo thành phức hợp mang tính kháng nguyên.

– Thuốc có nhóm  $\text{NH}_2$  ở vị trí para như benzocain, procain, sulfonamid... là những thuốc dễ gây mẫn cảm, vì nhóm  $\text{NH}_2$  dễ bị oxy hoá, tạo ra sản phẩm dễ gắn với nhóm SH của protein nội sinh để thành kháng nguyên.

– Phản ứng miễn dịch dị ứng được chia 4 tít dựa trên cơ chế miễn dịch (đọc lại sinh lý bệnh).

### **4.3. Tai biến thuốc do rối loạn di truyền**

– Nguyên nhân : thường do thiếu enzym bẩm sinh, mang tính di truyền trong gia đình hay chủng tộc:

+ Người thiếu men  $\text{G}_6\text{PD}$  (glucose - 6 - phosphat dehydrogenase) hoặc glutathion reductase dễ bị thiếu máu tan máu khi dùng primaquin, quinin, sulfamid...

+ Người thiếu enzym methemoglobin reductase, khi dùng thuốc sốt rét (pamaquin, primaquin), thuốc kháng sinh (cloramphenicol, sulfon, nitrofurantoin),

thuốc hạ sốt (phenazol, paracetamol) rất dễ bị methemoglobin.

+ Người thiếu acetyl transferase sẽ chậm acetyl hoá một số thuốc, nên dễ bị ngộ độc các thuốc này (isoniazid, hydralazin)

– Hiện tượng đặc ứng là độ nhạy cảm cá nhân bẩm sinh với thuốc, chính là sự thiếu hụt di truyền một enzym nào đó.

#### **4.4. Quen thuốc**

Quen thuốc là trạng thái cơ thể chịu được những liều lẽ ra đã gây độc cho người khác. Liều điều trị tạo ra tác dụng rõ, thì ở người quen thuốc đáp ứng yếu hơn hẳn so với người bình thường.

Quen thuốc có thể xảy ra tự nhiên ngay từ lần đầu dùng thuốc. Thực tế hay gặp quen thuốc do mắc phải sau một thời gian dùng thuốc và đòi hỏi phải tăng dần liều.

##### **4.4.1. Quen thuốc nhanh**

– Dùng những liều ephedrin bằng nhau, tiêm tĩnh mạch cách nhau 15 phút, sau 4 - 6 lần, tác dụng tăng huyết áp giảm dần rồi mất hẳn. Một số thuốc khác cũng có hiện tượng quen thuốc nhanh như: amphetamin, adrenalin, isoprenalin...

– Nguyên nhân

+ Thuốc làm giải phóng chất nội sinh của cơ thể (tác dụng gián tiếp), làm cạn kiệt chất trung gian hoá học. Ephedrin, amphetamin làm giải phóng adrenalin dự trữ của hệ giao cảm.

+ Tạo ra chất chuyển hoá có tác dụng đối kháng với chất mẹ: isoprenalin (cường  $\beta$ ), qua chuyển hoá tạo thành 3- orthomethyl isoprenalin có tác dụng huỷ  $\beta$ .

+ Kích thích gần nhau quá làm receptor “mệt mỏi”.

##### **4.4.2. Quen thuốc chậm**

– Sau một thời gian dùng thuốc liên tục, tác dụng của thuốc giảm dần, đòi hỏi phải tăng liều hoặc đổi thuốc khác.

– Nguyên nhân

+ Do gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc, làm những liều thuốc sau bị chuyển hoá nhanh, mất tác dụng nhanh. Thí dụ : barbiturat, diazepam, tolbutamid, rượu ethylic..., là thuốc gây cảm ứng enzym chuyển hoá của chính nó gây hiện tượng quen thuốc.

+ Do giảm số lượng receptor cảm ứng với thuốc ở màng tế bào như dùng các thuốc cường giao cảm, phó giao cảm kéo dài.

+ Do cơ thể phản ứng bằng cơ chế ngược: dùng thuốc lợi niệu thải  $\text{Na}^+$  kéo dài, cơ thể mất nhiều  $\text{Na}^+$  sẽ tăng tiết aldosteron để giữ  $\text{Na}^+$ , làm giảm tác dụng lợi niệu của thuốc.

Để tránh hiện tượng quen thuốc, trong lâm sàng thường dùng thuốc ngắt quãng hoặc thay đổi các nhóm thuốc.

#### 4.5. Nghiện thuốc

Thí dụ: Dùng morphin nhiều ngày sẽ nghiện. Ở người bình thường liều chết là 0,3 - 0,5g, còn ở người nghiện có thể chịu được vài gam.

– Nghiện thuốc là trạng thái đặc biệt làm cho người nghiện phụ thuộc cả về tâm lý và thể chất vào thuốc với các đặc điểm sau:

+ Thèm thuốc mãnh liệt, xoay sở mọi cách để có thuốc dùng, kể cả hành vi phạm pháp.

+ Có khuynh hướng tăng liều rõ.

+ Thuốc làm thay đổi tâm lý và thể chất theo hướng xấu: nói dối, lười lao động, bẩn, thiếu đạo đức..., gây hại cho bản thân và xã hội.

+ Khi cai thuốc có nhiều rối loạn về tâm lý và sinh lý biểu hiện bằng “hội chứng cai”. Nếu dùng thuốc lại, thì các triệu chứng rối loạn sẽ hết ngay.

– Các thuốc gây nghiện đều có tác dụng lên thần kinh trung ương gây sáng khoái, lâng lâng, ảo giác (“phê” thuốc) hoặc hưng phấn mạnh (thuốc lắc), được gọi chung là “ma túy”. Thí dụ: morphin và các opiat, cocain, cần sa (cannabis, marijuana), metamphetamin là những chất gây nghiện

– Cơ chế nghiện chưa hoàn toàn biết rõ

– Hiện nay chưa có phương pháp cai nghiện nào có hiệu quả, mà phụ thuộc hoàn toàn vào ý chí của người nghiện.

#### LƯỢNG GIÁ :

1. Trình bày cơ chế tác dụng chung của thuốc.
2. Trình bày các cách tác dụng của thuốc và ứng dụng trong điều trị.
3. Trình bày nội dung các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

### CHƯƠNG III : TƯƠNG TÁC THUỐC

#### Mục tiêu :

1. Trình bày được sự tương tác thuốc – thuốc và áp dụng trong điều trị.
2. Trình bày được sự tương tác giữa thuốc – thức ăn – đồ uống và áp dụng trong điều trị

#### 1. Tương tác thuốc - thuốc

Nhiều thuốc khi dùng cùng sẽ có tác dụng qua lại với nhau gọi là *tương tác thuốc*. Vì vậy, khi kê đơn có từ 2 thuốc trở lên cần lưu ý vấn đề này.

## **1.1. Tương tác dược lực học**

### **1.1.1. Tương tác cùng receptor**

– Tương tác này thường làm giảm hoặc mất tác dụng của chất chủ vận, do chất đối kháng có ái lực mạnh hơn với receptor, nên ngăn cản chất chủ vận gắn vào receptor.

Thí dụ: Atropin đối kháng acetylcholin tại receptor M. Cimetidin đối kháng histamin tại receptor  $H_2$ .

– Phối hợp các thuốc cùng nhóm, có cùng cơ chế, tác dụng không bằng tăng liều của một thuốc, mà độc tính lại tăng. Thí dụ : phối hợp các thuốc CVPS gây tăng tác dụng kích ứng niêm mạc, phối hợp các aminoglycosid với nhau gây tăng độc với dây VIII.

### **1.1.2. Tương tác trên các receptor khác nhau (tương tác chức phận)**

– Các thuốc có cùng đích tác dụng, làm tăng hiệu quả điều trị. Thí dụ:

+ Điều trị lao dùng nhiều kháng sinh để diệt vi khuẩn lao ở các vị trí và các giai đoạn phát triển . Điều trị cao huyết áp dùng thuốc giãn mạch, an thần, lợi niệu.

+ Propranolol dùng cùng quinidin để chống loạn nhịp tim.

– Các thuốc có đích tác dụng đối lập, gây ra đối lập chức phận, thí dụ:

+ Histamin (receptor  $H_1$ ) gây giãn mạch, noradrenalin (receptor  $\alpha_1$ ) gây co mạch, tăng huyết áp.

+ Pilocarpin (receptor M) làm co cơ vòng mắt, gây co đồng tử. Adrenalin (receptor  $\alpha$ ) làm co cơ tia, gây giãn đồng tử.

## **1.2. Tương tác dược động học**

### **1.2.1. Thay đổi sự hấp thu của thuốc**

– Thuốc có bản chất là acid yếu (aspirin) sẽ hấp thu tốt trong môi trường acid (dạ dày), khi dùng cùng thuốc chống toan dạ dày, sự hấp thu aspirin ở dạ dày giảm.

– Thuốc tê procain khi trộn với adrenalin (thuốc co mạch) để tiêm dưới da, procain sẽ chậm hấp thu vào máu, tác dụng gây tê của thuốc được kéo dài. Insulin trộn với protamin và kẽm, làm kéo dài thời gian hấp thu insulin, kéo dài tác dụng hạ đường huyết của insulin.

– Tetracyclin uống gần bữa ăn bị giảm hấp thu, vì thuốc tạo phức với các cation có trong thức ăn.

– Smecta, maalox tạo màng bao bọc niêm mạc đường tiêu hoá, làm khó hấp thu thuốc khác (do cản trở cơ học).

– Thuốc dễ tan trong lipid, dùng cùng thức ăn có mỡ, sẽ tăng hấp thu (thay đổi độ tan trong lipid).

### **1.2.2. Thay đổi chuyển hoá**

– Thuốc được chuyển hoá ở gan nhờ enzym. Những enzym microsom gan có thể được tăng hoạt tính (cảm ứng) hoặc bị ức chế bởi các thuốc khác. Do đó, làm giảm  $t_{1/2}$ ,

giảm hiệu lực hoặc làm tăng  $t_{1/2}$ , tăng hiệu lực của thuốc dùng cùng.

– Thí dụ: Phụ nữ đang uống thuốc tránh thai, nếu bị lao dùng rifampicin, có thể bị “vỡ kế hoạch”, mặc dù vẫn uống thuốc tránh thai đều.

### **1.2.3. Thay đổi thải trừ thuốc**

Nếu thuốc thải qua thận ở dạng còn hoạt tính, thì sự tăng/giảm thải trừ sẽ ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

– Thay đổi pH nước tiểu làm thay đổi độ ion hoá của thuốc dùng kèm, do đó thay đổi sự thải trừ của thuốc. Thí dụ:

+ Barbitol là một acid yếu có  $pK_a = 7,5$ , ở  $pH = 7,5$  có 50% thuốc bị ion hoá. Khi nâng pH 9,5 thì 91% thuốc bị ion hoá. Áp dụng: khi bị ngộ độc các barbitol, truyền dung dịch  $NaHCO_3$  1,4% để base hoá nước tiểu, sẽ tăng thải trừ thuốc.

+ Các thuốc là acid yếu (vitamin, amoni clorua) dùng liều cao làm acid hoá nước tiểu, sẽ tăng thải trừ thuốc loại base (quinin, morphin)

– Bài xuất tranh chấp tại ống thận: dùng probenecid làm chậm thải trừ penicilin. Dùng thiazid làm giảm thải trừ acid uric

## **1.3. Kết quả của tương tác thuốc**

### **1.3.1. Tác dụng hiệp đồng**

Thuốc A có tác dụng là m, thuốc B có tác dụng là n. Gọi là hiệp đồng, khi kết hợp A với B cho tác dụng C, nếu

$C = m + n$ , ta có hiệp đồng cộng.

$C > m + n$ , ta có hiệp đồng tăng mức.

Hiệp đồng cộng ít hay không dùng ở lâm sàng

Hiệp đồng tăng mức thường dùng trong điều trị để làm tăng tác dụng điều trị và giảm tác dụng không mong muốn. Thí dụ: khi phối hợp sulfamethoxazol với trimethoprim (biseptol) cho tác dụng gấp 4 - 100 lần so với dùng đơn thuần sulfamethoxazol.

### **1.3.2. Tác dụng đối kháng**

Nếu kết hợp 2 thuốc a + b cho tác dụng nhỏ hơn tác dụng của từng thuốc cộng lại gọi là tác dụng đối kháng. Trong lâm sàng thường dùng tác dụng này để giải độc

– Đối kháng có thể xảy ra ở ngoài cơ thể, gọi là tác dụng tương kỵ: là tương tác thuần túy lý hoá giữa các thuốc, thí dụ:

+ Acid gặp base tạo muối không tan. Do đó, không trộn kháng sinh loại acid ( $\beta$ -lactam) cùng kháng sinh loại base (aminoglycosid) vào một bơm tiêm.

+ Thuốc oxy hoá (vitamin C,  $B_1$ , penicilin) không trộn cùng với thuốc khử (vitamin  $B_2$ ).

+ Thuốc có bản chất là protein (insulin, heparin) khi gặp muối kim loại dễ kết tủa.



+ Than hoạt, tanin hấp phụ hoặc làm kết tủa nhiều alcaloid (quinin, atropin) và các muối kim loại (Zn, Pb, Hg...)

– Đối kháng xảy ra ở trong cơ thể, gọi là tác dụng tương hỗ: là tương tác sinh học giữa các thuốc, có sự tham gia của receptor, enzym.

– Cơ chế của tác dụng đối kháng có thể là:

+ Tranh chấp trực tiếp tại receptor, thí dụ:

Acetylcholin và atropin tại receptor M cholinergic

Histamin và cimetidin trên receptor  $H_2$  ở niêm mạc dạ dày

+ Đối kháng chức phận: hai chất chủ vận, tác dụng trên 2 receptor khác nhau, nhưng cho tác dụng đối kháng trên cùng một cơ quan, thí dụ:

Histamin (kích thích  $H_1$ ) làm co cơ trơn khí phế quản, gây hen

Albuterol (kích thích  $\beta_2$ ) làm giãn cơ trơn phế quản, dùng điều trị hen.

### **1.3.3. Đảo ngược tác dụng**

Adrenalin vừa làm co mạch (kích thích receptor  $\alpha$ ) vừa làm giãn mạch (kích thích receptor  $\beta$ ). Khi dùng một mình tác dụng  $\alpha$  mạnh hơn  $\beta$  nên gây tăng huyết áp. Khi dùng phentolamin (regitin) là thuốc ức chế chọn lọc receptor  $\alpha$  rồi mới tiêm adrenalin sẽ gây giãn mạch và hạ huyết áp.

## **2. Tương tác thuốc - thức ăn - đồ uống**

### **2.1. Tương tác thuốc - thức ăn**

#### **2.1.1 Thức ăn làm thay đổi hấp thu thuốc**

– Sự hấp thu phụ thuộc vào thời gian rỗng của dạ dày.

+ Uống lúc đói thuốc chỉ lưu giữ trong dạ dày khoảng 10 - 30 phút,

+ Uống lúc no thuốc bị giữ lại trong dạ dày khoảng 1 - 4 giờ, do đó:

Những thuốc ít tan sẽ có thời gian để tan, khi xuống ruột sẽ được hấp thu nhanh hơn (penicilin V). Tuy nhiên, những thuốc dễ tạo phức với thành phần của thức ăn sẽ bị giảm hấp thu (tetracyclin).

Các thuốc kém bền vững trong môi trường acid (ampicilin, erythromycin) nếu bị giữ lâu ở dạ dày sẽ bị phá hủy nhiều.

Viên bao tan trong ruột sẽ bị vỡ (cần uống trước ăn 0,5 - 1 giờ hoặc sau ăn 1 - 2 giờ).

Những thuốc dễ kích ứng đường tiêu hoá, nên uống lúc no.

– Sự hấp thu thuốc còn phụ thuộc vào dạng bào chế, thí dụ: aspirin viên nén uống sau ăn sẽ giảm hấp thu 50%, trong khi viên sủi bọt được hấp thu hoàn toàn.

#### **2.1.2. Thức ăn làm thay đổi chuyển hoá và thải trừ thuốc**

– Thức ăn có thể ảnh hưởng đến chuyển hoá và thải trừ thuốc (song ảnh hưởng không lớn).

– Ngược lại, thuốc có thể ảnh hưởng nhiều đến chuyển hoá một số chất trong thức ăn.

Thí dụ: thuốc ức chế enzyme mono - amin - oxydase (MAO) như iproniazid có thể gây cơn tăng huyết áp kịch phát, khi ăn các thức ăn có nhiều tyramin (bơ, sữa), do tyramin tranh chấp với catecholamin tại kho dự trữ làm tăng giải phóng catecholamin, trong khi MAO đang bị ức chế, gây nên co mạch mạnh và tăng huyết áp kịch phát – còn gọi là “ hội chứng Fomat”

## **2.2. Tương tác thức ăn - đồ uống thuốc**

### **2.2.1. Nước**

– Nước là đồ uống thích hợp nhất cho mọi loại thuốc, vì không xảy ra tương kỵ khi hoà tan thuốc.

– Nước là phương tiện để dẫn thuốc (dạng viên) vào dạ dày - ruột, làm tăng tan rã và hoà tan hoạt chất, giúp hấp thu dễ dàng. Vì vậy, cần uống đủ nước (100 - 200 ml cho mỗi lần uống thuốc) để tránh đọng viên thuốc tại thực quản, có thể gây kích thích, loét.

– Chú ý:

+ Uống nhiều nước trong quá trình dùng thuốc (1,5 - 2 lít/ngày) để làm tăng tác dụng của thuốc (các loại thuốc tẩy), hoặc để làm tăng thải trừ và làm tan các chất chuyển hoá của thuốc (sulfamid, cyclophosphamid).

+ Uống ít nước hơn bình thường để duy trì nồng độ thuốc cao trong ruột khi uống thuốc tẩy giun, sán (niclosamid, mebendazol).

+ Tránh dùng nước quả, nước khoáng base hay các nước ngọt đóng hộp có gas vì các loại nước này có thể làm hỏng thuốc hoặc làm thuốc hấp thu quá nhanh.

### **2.2.2. Sữa**

– Sữa chứa calci caseinat. Nhiều thuốc tạo phức với calci của sữa sẽ không được hấp thu (tetracyclin, lincomycin, muối Fe...).

– Những thuốc dễ tan trong lipid sẽ tan trong lipid của sữa và chậm được hấp thu.

– Protein của sữa cũng gắn thuốc làm cản trở hấp thu. Sữa có pH cao nên làm giảm kích ứng dạ dày của các thuốc acid.

### **2.2.3. Cà phê, chè**

– Hoạt chất cafein trong chè, cà phê làm tăng tác dụng của thuốc hạ sốt giảm đau như aspirin, paracetamol, nhưng lại làm tăng tác dụng không mong muốn như nhức đầu, tăng nhịp tim, tăng huyết áp ở bệnh nhân đang dùng IMAO

– Tanin trong nước chè gây tủa các thuốc có sắt hoặc alcaloid.

– Cafein cũng gây tủa aminazin, haloperidol và làm giảm hấp thu, nhưng lại làm tăng hoà tan ergotamin và làm dễ hấp thu.

### **2.2.4. Rượu ethylic**

Rượu có nhiều ảnh hưởng đến thần kinh trung ương, hệ tim mạch, sự hấp thu

của đường tiêu hoá. Người nghiện rượu bị giảm protein huyết tương, suy giảm chức năng gan, nhưng lại gây cảm ứng enzym chuyển hoá thuốc của gan (xem bài “rượu”), vì vậy rượu có tương tác với nhiều thuốc và đều là tương tác bất lợi. Do đó khi đã dùng thuốc thì không uống rượu.

### **3. Thời điểm dùng thuốc (dược lý thời khắc)**

– Nghiên cứu sự tương tác giữa thuốc - thức ăn - đồ uống sẽ giúp thầy thuốc chọn được thời điểm uống thuốc hợp lý, đạt hiệu quả điều trị cao và giảm tác dụng không mong muốn.

– Uống thuốc lúc đói, thuốc chỉ bị giữ lại ở dạ dày 10-30 phút, với pH  $\approx$  1, còn uống lúc no (sau ăn), thuốc bị giữ lại 1 - 4 giờ với pH  $\approx$  3,5. Vậy, tùy tính chất của thuốc, mục đích điều trị, có thể chọn thời điểm uống thuốc theo một vài gợi ý sau:

+ Thuốc nên uống lúc đói (trước ăn 1/2 đến 1 giờ): Thuốc bọc dạ dày, các thuốc không nên giữ lâu trong dạ dày vì kém bền trong môi trường acid (ampicilin, erythromycin), các loại viên bao tan trong ruột hoặc các thuốc giải phóng chậm.

+ Thuốc nên uống lúc no (trước hoặc ngay sau ăn): Thuốc kích thích bài tiết dịch vị (rượu), các enzym tiêu hoá (pancreatin), thuốc kích thích dạ dày (CVPS, muối kali, quinin), thuốc hấp thu quá nhanh khi đói, dễ gây tác dụng không mong muốn (levodopa, kháng histamin H<sub>1</sub>).

+ Thuốc ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn thì uống lúc nào cũng được.

+ Thuốc nên uống vào buổi sáng, ban ngày: Thuốc kích thích thần kinh trung ương, thuốc lợi niệu, corticoid (uống 1 liều lúc 8 giờ để duy trì nồng độ ổn định trong máu).

+ Thuốc uống vào buổi tối, trước khi ngủ: Thuốc an thần, thuốc ngủ, thuốc kháng acid, chống loét dạ dày (dịch vị thường tiết nhiều vào ban đêm) và nên ngồi 15 - 20 phút sau uống để thuốc xuống được dạ dày.

### **LƯỢNG GIÁ:**

1. Trình bày về sự tương tác dược lực học và dược động học của thuốc khi dùng phối hợp, áp dụng trong điều trị.
2. Trình bày sự tương tác giữa thuốc – thức ăn – đồ uống.

# **THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH THỰC VẬT**

## **CHƯƠNG I. ĐẠI CƯƠNG**

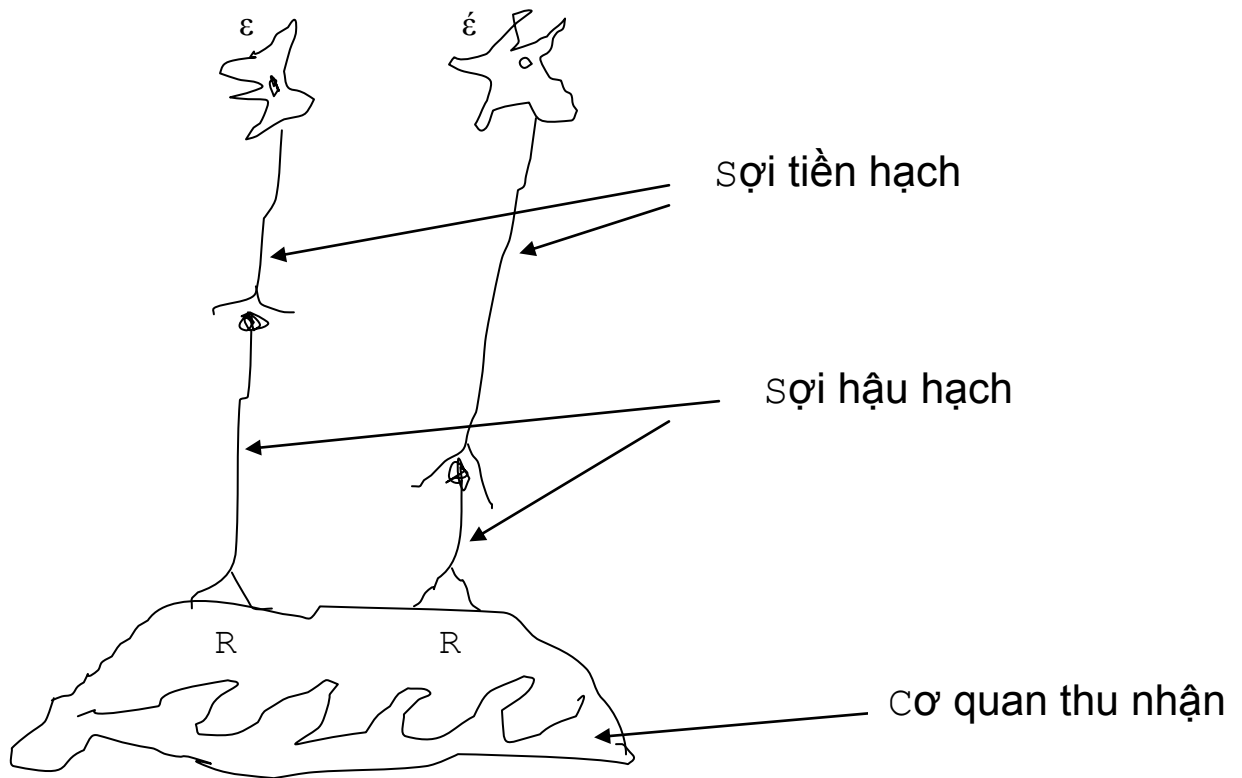
Mục tiêu:

1. Trình bày khái niệm hệ thần kinh thực vật, khái niệm chất trung gian hoá học và các chất trung gian hóa học của hệ thần kinh thực vật
2. Trình bày sự phân loại hệ thần kinh thực theo dược lý.
3. Trình bày được sự phân loại thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật theo dược lý.

– Hệ thần kinh thực vật (còn gọi là hệ thần kinh tự động), chuyên điều khiển các hoạt động ngoài ý muốn, có vai trò điều hoà chức phận của nhiều cơ quan, hệ thống trong cơ thể, giúp cơ thể giữ được sự ổn định trong khi môi trường sống luôn luôn thay đổi.

– Hệ thần kinh thực vật hình thành từ những trung tâm trong não và tủy sống. Từ đó xuất phát những sợi thần kinh tới các tạng, mạch máu và cơ trơn. Trước khi tới cơ quan thu nhận, các sợi đều dừng ở một sinap tại hạch. Vì vậy, có sợi trước hạch (tiền hạch) và sợi sau hạch (hậu hạch).

– Theo giải phẫu và sinh lý hệ thần kinh thực vật được chia thành 2 hệ : hệ giao cảm và hệ phó giao cảm.



## 1. Giải phẫu của hệ thần kinh thực vật (xem lại giải phẫu)

### 2. Chức phận sinh lý và sinap

#### 2.1. Chức phận sinh lý của hệ thần kinh thực vật

Chức phận sinh lý của hai hệ giao cảm và phó giao cảm trên các cơ quan nói chung là đối kháng nhau trên các receptor, cụ thể :

Trên mắt: kích thích giao cảm làm giãn đồng tử, còn kích thích phó giao cảm làm co đồng tử. Trên tim: kích thích giao cảm làm tăng tần số, tăng biên độ co bóp, còn kích thích phó giao cảm làm giảm tần số và giảm biên độ co bóp... ( đọc lại sinh lý học )

#### 2.2. Chất trung gian hoá học và sinap

– Những chất hoá học tiết ra ở đầu mút của các dây thần kinh (trung ương và thần kinh thực vật) khi bị kích thích, làm trung gian cho sự dẫn truyền giữa các dây tiền hạch với hậu hạch hoặc giữa dây thần kinh với cơ quan thu nhận, gọi là chất trung gian hoá học (TGHH).

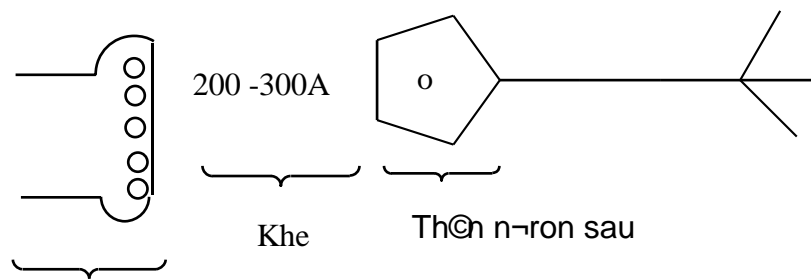
– Tín hiệu thần kinh được truyền từ noron này sang noron khác qua các "khớp "

nơron, gọi là sinap:

- + Tận cùng trước sinap là các cúc tận cùng trong có các bọc nhỏ chứa chất trung gian hoá học

- + Tận cùng sau là màng của thân nơron sau

- + Giữa cúc tận cùng và thân của nơron sau là khe sinap rộng 200 - 300 Å (angstrom)



Tận cùng trước

– Các chất trung gian hoá học ở hệ thần kinh thực vật gồm:

- + Chất trung gian hoá học ở hạch giao cảm, hạch phó giao cảm và hạch phó giao cảm là acetylcholin (Ach).

- + Chất trung gian hoá học ở hạch giao cảm là catecholamin (gồm noradrenalin và adrenalin).

- + Chất trung gian hoá học được tổng hợp trong tế bào thần kinh, lưu giữ ở dạng phức hợp trong các hạt đặc biệt ở ngọn thần kinh. Dưới tác dụng của xung tác thần kinh, từ các hạt dự trữ chất trung gian hoá học được giải phóng ra dạng tự do, có hoạt tính gắn vào các receptor. Sau tác dụng chúng được thu hồi lại vào chính nơi giải phóng hoặc bị phá huỷ nhanh bởi các enzym đặc hiệu:

Acetylcholin bị cholinesterase thuỷ phân

Noradrenalin và adrenalin bị oxy hoá và khử amin bởi COMT (catechol - oxy - methyl - transferase) và MAO (mono - amin - oxydase).

– **Các trường hợp đặc biệt:**

- + Dây giao cảm tới tuỷ thượng thận không đi qua hạch. Ở tuỷ thượng thận dây này tiết ra acetylcholin để kích thích tuyến tiết ra adrenalin. Vì vậy, tuỷ thượng thận được coi như một hạch giao cảm lớn.

- + Các dây hậu hạch giao cảm chi phối tuyến mồ hôi lẽ ra phải tiết ra adrenalin, nhưng lại tiết ra acetylcholin.

- + Các dây thần kinh vận động đi đến các cơ xương (thuộc thần kinh trung ương) cũng tiết ra acetylcholin.

- + Trong não, xung tác giữa các nơron cũng nhờ acetylcholin. Ngoài ra còn có

những chất trung gian hoá học khác như serotonin, catecholamin, acid gama – amino – butyric (GABA)...

### 3. Phân loại hệ thần kinh thực vật theo dược lý

Căn cứ vào chất trung gian hoá học được tiết ra và tác dụng trên các loại receptor của hệ thần kinh thực vật, dược lý học phân chia hệ thần kinh thực vật thành 2 hệ:

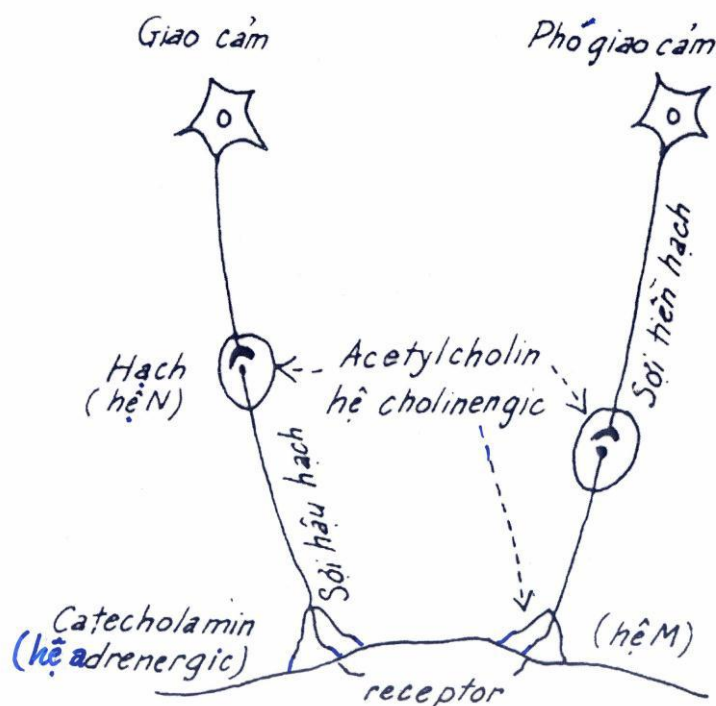
– Hệ phản ứng với chất trung gian hoá học là acetylcholin gọi là hệ cholinergic. Hệ này có 2 receptor là M và N.

– Hệ phản ứng với chất trung gian hóa học là adrenalin gọi là hệ adrenergic, gồm hạch giao cảm. Hệ này có 2 receptor là  $\alpha$  và  $\beta$ .

\* Hệ cholinergic được chia thành hai hệ nhỏ:

+ Hệ Muscarinic (viết tắt là hệ M): nhận các dây hạch phó giao cảm (tim, cơ trơn và tuyến ngoại tiết), ngoài bị kích thích bởi acetylcholin, còn bị kích thích bởi muscarin và bị ngừng hãm bởi atropin.

+ Hệ Nicotinic (viết tắt là hệ N): nhận các dây tiền hạch giao cảm, tiền hạch phó giao cảm, ngoài bị kích thích bởi acetylcholin, còn bị kích thích bởi nicotin. Hệ này gồm hạch giao cảm và hạch phó giao cảm, tuỷ thượng thận, xoang động mạch cảnh (bị ngừng hãm bởi hexametonin) và tâm vận động của cơ vân thuộc hệ thần kinh trung ương (bị ngừng hãm bởi d - tubocurarin).



**Phân loại hệ thần kinh thực vật theo dược lý**

#### **4. Phân loại các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật**

- Các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật được chia thành 2 loại sau:
  - + Các thuốc tác dụng trên hệ cholinergic gồm:  
Thuốc kích thích hệ M và thuốc ngừng hãm hệ M.  
Thuốc kích thích hệ N và thuốc ngừng hãm hệ N.
  - + Các thuốc tác dụng trên hệ adrenergic gồm:  
Thuốc cường hệ adrenergic (cường  $\alpha$  và  $\beta$ , cường  $\alpha$ , cường  $\beta$ )  
Thuốc huỷ hệ adrenergic (huỷ giao cảm và huỷ adrenalin)
- Các thuốc kích thích có thể tác dụng theo những cơ chế:
  - + Tăng tổng hợp chất TGHH.
  - + Phong toả enzym phân huỷ chất TGHH.
  - + Ngăn cản thu hồi chất TGHH về ngọn dây thần kinh.
  - + Kích thích trực tiếp các receptor.
- Các thuốc ức chế có thể tác dụng theo các cơ chế:
  - + Ngăn cản tổng hợp chất TGHH.
  - + Ngăn cản giải phóng chất TGHH.
  - + Phong toả tại receptor.

#### **\* LƯỢNG GIÁ:**

1. Định nghĩa hệ thần kinh thực vật?
2. Chức phận sinh lý của hệ thần kinh thực vật?
3. Phân loại hệ thần kinh thực vật theo dược lý?
4. Phân loại thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật theo dược lý?

## **CHƯƠNG II: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ CHOLINERGIC**

#### **Mục tiêu:**

1. Trình bày tác dụng và áp dụng lâm sàng của các thuốc kích thích và ngừng hãm trên hệ M, hệ N.
2. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc phong toả men cholinesterase có hồi phục.
3. Trình bày được triệu chứng ngộ độc chất phong toả men cholinesterase khó hồi phục và phương pháp điều trị.



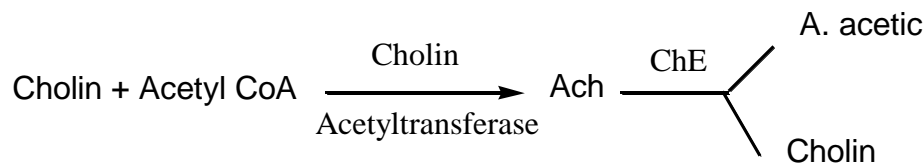
## 1. Thuốc kích thích hệ muscarinic (hệ M)

### 1.1. Acetylcholin (Ach)

#### – Nguồn gốc

+ Trong cơ thể acetylcholin được tổng hợp từ cholin và acetylcoenzym A với sự xúc tác của cholin acetyltransferase.

+ Sau tác dụng bị mất hoạt tính nhanh bởi cholinesterase (ChE).



– **Dược động học** : thuốc bị hủy ở đường tiêu hóa nên không uống. Hấp thu nhanh qua tiêm bắp và tiêm dưới da. Không tiêm tĩnh mạch vì tác dụng xảy ra nhanh và mạnh dễ gây tai biến hạ huyết áp đột ngột.

#### – Tác dụng sinh lý

+ Liều thấp (10mcg/kg tiêm tĩnh mạch chó), tác dụng chủ yếu trên hệ M:

Chậm nhịp tim, giãn mạch, hạ huyết áp

Tăng nhu động ruột

Co thắt phế quản, gây cơn hen, co thắt đồng tử

Tăng tiết dịch, nước bọt và mồ hôi

Atropin làm mất các tác dụng này

+ Liều cao (1mg/kg tiêm tĩnh mạch chó) và súc vật đã được tiêm trước bằng atropinsulfat để phong tỏa tác dụng trên hệ M. Acetylcholin gây tác dụng giống nicotin: kích thích các hạch, tuỷ thượng thận, làm tăng nhịp tim, co mạch, tăng huyết áp và kích thích hô hấp qua phản xạ xoang cảnh.

+ Trong não Acetylcholin có tác dụng: tăng phản xạ tủy, giải phóng hormon tuyến yên, tác dụng lên vùng dưới đồi làm hạ thân nhiệt. Vì có amin bậc 4 nên không vào được não, acetylcholin là trung gian hoá học được tổng hợp và chuyển hoá ngay tại chỗ.

#### – Áp dụng lâm sàng

+ Chỉ định:

Nhịp tim nhanh kịch phát,

Trướng bụng, bí tiểu, liệt ruột sau mổ (ít dùng)

Tăng nhãn áp.

Acetylcholin bị phá hủy nhanh trong cơ thể nên ít dùng trong điều trị. Thường dùng trong phòng thí nghiệm

+ Chống chỉ định: hạ huyết áp, hen phế quản, viêm loét dạ dày.

- + Liều lượng: tiêm dưới da hay tiêm bắp 0,5 - 1mg/lần, ngày 1 – 2 lần
- Ống 1ml = 1mg

## 1.2. Các este cholin khác

Do thay nhóm acetyl bằng nhóm carbamat, thuốc chậm bị phân huỷ bởi cholinesterase, nên kéo dài thời gian tác dụng của thuốc.

### – Betanecol

+ Tác dụng: làm tăng trương lực cơ trơn (chọn lọc trên cơ trơn ống tiêu hoá và tiết niệu).

+ Chỉ định: bí đái, mất trương lực ruột sau mổ, trướng bụng, đầy hơi.

+ Chống chỉ định: hen, loét dạ dày - tá tràng.

+ Liều lượng: dùng đường uống hay đường tiêm

Uống 10 - 30mg/lần, 2 - 3 lần/ngày.

Tiêm dưới da 1/2 ống cách 15 - 30 phút nhắc lại, tổng liều 2 ml

Ống 1ml = 5mg; Viên nén: 5mg, 10mg

### – Carbachol

+ Là thuốc tổng hợp, tác dụng mạnh hơn betanecol

+ Chỉ định: liệt ruột và bí đái sau mổ, nhịp nhanh từng đợt kịch phát, tăng nhãn áp (đặc biệt ở người không tác dụng với pilocarpin).

+ Liều lượng: uống 0,5 - 1mg/lần, 2 - 3 lần/ngày, tối đa uống 1mg/lần, 3mg/ngày. Tiêm dưới da hay tiêm bắp 0,1 - 0,25 mg/lần, ngày 2 lần, tối đa tiêm 0,5mg/lần, 1mg/ngày.

Ống 1ml = 0,5mg; Viên: 0,5mg, 1mg

Dung dịch nhỏ mắt 1,5%, 3% lọ 15ml, nhỏ 1 - 2 giọt/lần, 2 - 3 lần/ngày để điều trị cao nhãn áp

## 1.3. Muscarin

Có nhiều trong một số nấm độc loại Amanita murcaria và Amanita pantherina

– Tác dụng kích thích điển hình hệ M, mạnh hơn acetylcholin 5 - 6 lần, không bị phá huỷ bởi cholinesterase.

– Không dùng trong điều trị, nhưng có thể gặp ngộ độc muscarin do ăn phải nấm độc với biểu hiện: co đồng tử, sùi bọt mép, mồ hôi lênh láng, khó thở do co thắt phế quản, nôn, ỉa chảy, nhịp chậm, hạ huyết áp...

– Điều trị: tiêm tĩnh mạch từng liều atropin 1mg cho đến khi hết triệu chứng.

## 1.4. Pilocarpin (thuộc tổng hợp)

– Tác dụng:

+ Kích thích hệ M bền hơn acetylcholin. Làm co đồng tử 4 - 8 giờ, mở rộng góc tiền phòng, làm lưu thông thủy dịch gây hạ nhãn áp. Làm tiết nhiều nước bọt, mồ hôi và tăng nhu động ruột

+ Thấm vào thần kinh trung ương biểu hiện liều nhẹ kích thích, liều cao ức chế.

– **Chỉ định:** chủ yếu dùng điều trị tăng nhãn áp hoặc để đối lập với tác dụng giãn đồng tử của atropin.

– Dung dịch dầu pilocarpin base 0,5 - 1% hoặc dung dịch nước pilocarpin nitrat hoặc clohydrat 1 - 2 %. Nhỏ 1 - 2 giọt/lần, ngày 2 - 3 lần.

Dung dịch pilocarpin 1% gồm :  
Pilocarpin HCl 1g  
Natriclorid 0,22  
Acid boric 0,12g  
Nước cất vừa đủ 100ml

## 2. Thuốc ngừng hãm hệ muscarinic (hệ M)

### 2.1. Atropin

Là alkaloid của lá cây belladon (atropa belladon), cà độc dược (datura stramonium), thiên tiên tử (hyoscyamus niger).

– **Tác dụng:** đối kháng tranh chấp với acetylcholin ở receptor của hệ M. Vì vậy tác dụng thường thấy là:

+ Trên mắt: làm giãn đồng tử, mất khả năng điều tiết, chỉ nhìn được xa. Do cơ mi giãn nên các ống thông dịch nhãn cầu bị ép lại làm tăng nhãn áp. Vì vậy không dùng cho người tăng nhãn áp.

+ Làm ngừng tiết nước bọt lỏng, giảm tiết mồ hôi, dịch vị và dịch ruột.

+ Làm giãn cơ trơn khí phế quản ( khi bị co do cường phó giao cảm), kèm theo giảm tiết dịch và kích thích trung tâm hô hấp, nên có thể dùng để cắt cơn hen

+ Làm giảm nhu động ruột khi đang có tăng co thắt.

+ Trên tim: liều thấp làm tim đập chậm (kích thích trung tâm X), liều cao làm tim đập nhanh (ức chế receptor M của tim).

+ Atropin ít ảnh hưởng đến huyết áp. Thuốc làm giãn mạch da trong môi trường nóng để chống xu hướng tăng thân nhiệt.

+ Liều độc tác động lên não gây kích thích, thao cuồng, ảo giác, cuối cùng hôn mê và chết do liệt hành não

– **Dược động học:** hấp thu dễ qua niêm mạc tiêu hóa và tiêm dưới da. Hấp thu qua niêm mạc khi dùng tại chỗ,  $t_{1/2}$  là 2 – 5 giờ.

– **Chỉ định**

+ Nhỏ mắt dung dịch 0,5 - 1% làm giãn đồng tử để soi đáy mắt, điều trị viêm màng mắt, viêm giác mạc (tác dụng sau 30 phút, kéo dài vài ngày)

- + Cắt cơn đau do co thắt cơ trơn (hen, cơn đau túi mật, cơn đau thận, đau dạ dày..)
- + Tiền mê để tránh tiết đờm rãi, tránh ngừng tim do phản xạ.
- + Rối loạn dẫn truyền như bloc nhĩ thất (Stockes - adams) hoặc nhịp tim chậm do ảnh hưởng của dây X.

- + Điều trị ngộ độc nấm loại muscarin và ngộ độc các thuốc phong toả cholinesterase (hợp chất phospho hữu cơ).

- **Chống chỉ định:** tăng nhãn áp, tắc hay liệt ruột, mẫn cảm với thuốc, bí đái do phì đại tuyến tiền liệt.

#### – **Cách dùng và liều lượng**

- + Cơn đau do co thắt đường tiêu hoá và tiết niệu:

Người lớn uống 0,25 - 1mg/ngày chia 2 lần, tối đa 2mg/lần, 3mg/ngày, tiêm dưới da 0,25 - 0,5mg/ngày chia 2 lần, tối đa tiêm 1mg/lần, 2mg/ngày

Trẻ em: dưới 30 tháng uống hay tiêm dưới da 0,1 - 0,15mg/ngày chia 2 lần

30 tháng - 6 tuổi liều 0,1 - 0,25mg/ngày

7 - 15 tuổi liều 0,25 - 0,5mg/ngày

- + Nhỏ mắt làm giãn đồng tử: người lớn 1 - 2giọt/lần, 2 - 4 lần/ngày dung dịch 1%. Trẻ em nhỏ 3 lần/ngày dung dịch 0,3%

- + Điều trị ngộ độc nấm hay ngộ độc hợp chất phospho hữu cơ: tiêm tĩnh mạch chậm 1 - 2mg cách 5 - 10 phút một lần cho đến khi hết triệu chứng cường hệ M.

- **Dạng thuốc:** Viên nén: 0,25mg, 0,5mg

Ống 1ml = 0,25mg, 0,5mg

Dung dịch nhỏ mắt 1%, 0,3%, 0,5% (lọ 10ml)

Ống 1ml = 1mg chỉ dùng để giải độc

## 2.2. Các chế phẩm Belladon

- Cồn belladon: chứa 0,027 - 0,033% alcaloid. Điều trị đau dạ dày - ruột. uống V - X giọt/lần, tối đa XXIII giọt (0,5ml)/lần và LXX giọt (1,5ml)/ngày, cứ 0,6ml cồn ≈ 0,2mg atropin

- Cao khô belladon: chứa 1,4 - 1,6% alcaloid, uống 0,01 - 0,02g/lần. Tối đa 0,05g/lần, 0,15g/ngày

## 2.3. Homatropin hydrobromid

Thuốc tổng hợp

- Tác dụng: làm giãn đồng tử trong khoảng 1giờ (ngắn hơn atropin). Làm giảm cơn đau do co thắt cơ trơn như atropin

- Thường dùng nhỏ để soi đáy mắt thay atropin với dung dịch 0,5 - 1% nhỏ 1giọt/lần.

## 2.4. Scopolamin (hyoscinum)

Là alkaloid của cây scopolia carniolica

### – Tác dụng

- + Tương tự atropin nhưng thời gian tác dụng ngắn hơn.
- + Khác atropin là scopolamin ức chế thần kinh trung ương, nên được dùng trong điều trị bệnh Parkinson.

### – Chỉ định

- + An thần cho người bệnh parkinson
- + Các cơn co giật của bệnh liệt rung.
- + Phối hợp với thuốc kháng histamin để chống nôn khi say tàu, say sóng.

### – Cách dùng và liều lượng

Uống hoặc tiêm dưới da 0,25 - 0,5mg/ngày. Tối đa 0,5mg/lần, 1,5mg/ngày.

Viên nén: 0,3mg

Ống 1ml = 20mg

Viên aeron có scopolamin camphonat 0,1mg và hyoscyamin camphonat 0,4mg để chống say sóng, say tàu, uống 1 viên 30 phút trước lúc khởi hành

Dung dịch nhỏ mắt 0,25% làm giãn đồng tử

## 3. Thuốc kích thích hệ nicotinic (hệ N)

Các thuốc này ít dùng trong điều trị, nhưng quan trọng vì dùng trong nghiên cứu.

### 3.1. Nicotin

– Có nhiều trong thuốc lá, thuốc Lào (0,5 - 8% dưới dạng acid hữu cơ). Khi hút thuốc nicotin được giải phóng ra dạng tự do, trung bình hút 1 điếu sẽ hấp thu 1 - 3mg nicotin và liều chết là 60mg nicotin.

### – Tác dụng

+ Trên tim mạch: tác dụng biểu hiện 3 giai đoạn : hạ huyết áp tạm thời, tăng huyết áp mạnh và cuối cùng là hạ huyết áp kéo dài.

+ Trên hô hấp kích thích làm tăng biên độ và tần số hô hấp

+ Làm giãn đồng tử, tăng tiết dịch, tăng nhu động ruột

### **Thuốc có tác dụng trên là do:**

+ Lúc đầu nicotin kích thích hạch phó giao cảm và trung tâm ức chế tim ở hành não, làm tim đập chậm, hạ huyết áp .

+ Ngay sau đó nicotin kích thích hạch giao cảm, trung tâm vận mạch và các cơ trơn làm nhịp nhanh, tăng huyết áp, giãn đồng tử, tăng nhu động ruột. Đồng thời kích thích tuỷ thượng thận tiết nhiều adrenalin làm huyết áp tăng kéo dài, qua các receptor nhận cảm hoá học ở xoang cảnh kích thích phản xạ lên trung tâm hô hấp, làm tăng hô hấp.

+ Cuối cùng là giai đoạn liệt sau khi bị kích thích quá mức nên làm hạ huyết áp kéo dài.

– **Chỉ định** : nicotin không dùng trong điều trị, chỉ dùng trong phòng thí nghiệm để nghiên cứu các thuốc tác dụng trên hạch. Nicotin dễ gây nghiện, nhưng không gây hội chứng cai khi bỏ thuốc.

\* Trong khói thuốc lá có những chất kích thích mạnh niêm mạc (oxyd carbon, các base nitơ, acid bay hơi, các phenol) và hắc ín – một chất có thể là một trong những nguyên nhân liên quan đến ung thư phổi.

### 3.2. Lobelin :

Là alcaloid của lá cây Lobelia inflata

#### – Tác dụng

- + Kích thích hệ N kém nicotin
- + Kích thích xoang cảnh theo cung phản xạ làm tăng hô hấp
- + Làm giãn phế quản, làm dễ thở nhất là khi phế quản bị co thắt .

#### – Chỉ định

+ Hô hấp bị ức chế như ngộ độc oxyd carbon, morphin... (chỉ dùng khi hô hấp còn kích thích phản xạ được).

+ Nếu phản xạ đã mất (ngộ độc thuốc mê) thì không có tác dụng, lúc này phải dùng corazol, nikethamid.

Ống 1ml = 3mg, 10mg. Người lớn tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 10mg/lần hoặc tiêm tĩnh mạch 3mg/lần, ngày 2 - 4 lần.

### 4. Thuốc ngừng hãm hệ nicotinic (hệ N)

Các thuốc được chia làm 2 loại

- Loại ngừng hãm hệ N ở hạch thực vật, ảnh hưởng đến hoạt động của cơ trơn
- Loại ngừng hãm hệ N trên bản vận động của cơ vân

#### 4.1. Loại ngừng hãm hệ nicotinic của hạch

– Loại này gọi là thuốc phong tỏa hạch hay thuốc liệt hạch, vì làm ngăn cản luồng xung tác thần kinh từ sợi tiền hạch đến sợi hậu hạch.

– **Cơ chế**: tranh chấp với acetylcholin tại receptor ở màng sau sinap của hạch

#### – Chỉ định

- + Hạ huyết áp trong các cơn tăng huyết áp
- + Hạ huyết áp có kiểm soát trong phẫu thuật
- + Điều trị phù phổi cấp

– **Tác dụng không mong muốn**

Dễ gây tụt huyết áp khi đứng, điều trị bằng adrenalin và ephedrin

Rối loạn tuần hoàn mạch não, mạch vành

Thiếu niệu

Giảm tiết dịch, giảm nhu động ruột, khô miệng và táo bón

Giãn đồng tử, chỉ nhìn được xa

Bí đái do giảm trương lực bàng quang

– **Cách dùng và liều lượng**

Hiện còn 2 thuốc được sử dụng, các thuốc cũ có amin bậc 4, khó hấp thu nên ít hoặc không dùng.

+ **Methioplegium** (arfonad): dùng để gây hạ huyết áp có kiểm soát trong phẫu thuật hoặc điều trị phù phổi cấp.

Ổng 10ml = 500mg Arfonad, khi dùng pha thành 500ml trong dung dịch mặn đẳng trương để có 1mg trong 1ml

Truyền tĩnh mạch dung dịch 1ml = 1mg huyết áp hạ nhanh. Khi ngừng truyền, 5 phút sau huyết áp trở về bình thường.

+ **Mecamylamin**: dễ hấp thu qua tiêu hoá nên dùng đường uống. Uống 2,5mg/lần, ngày 2 lần. Tăng dần cho tới khi đạt hiệu quả điều trị (tối đa 30mg/ngày).

Viên nén: 2,5mg, 10mg

## **4.2. Loại ngừng hãm hệ nicotinic của cơ vân**

Gồm cura và các chế phẩm.

### **4.2.1. Tác dụng**

– Ưu tiên trên các cơ xương (cơ vân), làm ngăn cản luồng xung tác thần kinh tới bản vận động gây giãn cơ vân.

– Cura làm giãn cơ không cùng một lúc, lần lượt là các cơ mi (sụp mi), cơ mặt, cơ cổ, cơ chi trên, chi dưới, cơ bụng, các cơ liên sườn và cuối cùng là cơ hoành, làm người bệnh ngừng hô hấp và chết.

– Cura còn ức chế trực tiếp trung tâm hô hấp ở hành não, làm giãn mạch hạ huyết áp và co thắt khí quản do giải phóng histamin

– Các thuốc có amin bậc 4 → khó vào thần kinh trung ương, không hấp thu qua thành ruột, nên không có dạng uống.

### **4.2.2. Các loại cura và cơ chế tác dụng**

Theo cơ chế tác dụng, chia làm 2 loại

– **Loại tranh chấp với acetylcholin ở bản vận động (cura không khử cực)**

+ Cơ chế: tranh chấp với acetylcholin ở bản vận động cơ vân, làm cho bản vận động không khử cực, gây giãn cơ.

+ Giải độc bằng thuốc phong toả cholinesterase (physostigmin, prostigmin) tiêm tĩnh mạch từng liều 0,5mg (tổng không quá 3mg).

+ Tác dụng hiệp đồng với thuốc ngủ loại barbiturat, thuốc mê, thuốc an thần loại benzodiazepin.

+ Các thuốc gồm:

• **D - Tubocurarin**: thảo dân Nam Mỹ hay dùng để tắm tên săn bắn, tác dụng kéo dài vài giờ. Hiện nay không dùng trong lâm sàng.

• **Galamin** (flaxedil): thuốc tổng hợp, kém độc hơn d - tubocurarin 10 - 20 lần. Giới hạn an toàn rộng vì thời gian làm giãn cơ bụng đến cơ hoành dài.

Dạng thuốc: remiolan ống 5ml = 100mg. Tiêm tĩnh mạch, người lớn 0,5 - 1,5mg/kg. Trẻ em 0,5 - 3mg/kg.

• **Pancuronium** (pavulon):

Chỉ tiêm tĩnh mạch. Tác dụng giãn cơ bắt đầu sau tiêm 1,5 đến 3 phút, kéo dài 45 - 60 phút.

Ưu điểm: ít gây tác dụng không mong muốn trên tuần hoàn (do không làm giải phóng histamin).

Người lớn tiêm tĩnh mạch liều khởi đầu 40 - 100mcg/kg tùy phẫu thuật có thể thêm 10mcg/kg sau mỗi 20 - 60 phút để duy trì giãn cơ trong suốt thời gian mổ kéo dài. Trẻ em 60 - 80mcg/kg, sau đó tăng 10 - 20mcg/kg nếu cần. Người cao tuổi dùng liều thấp hơn. Ống 2ml = 4mg, giữ ở nhiệt độ 2 - 8°C

• **Rocuronium** (esmeron):

Giãn cơ toàn thân đủ cho mọi loại phẫu thuật đạt được trong 2 phút sau tiêm tĩnh mạch, kéo dài 30 - 40 phút.

Để đặt nội khí quản tiêm tĩnh mạch 0,6mg/kg (tác dụng sau 60 giây), liều duy trì 0,15mg/kg.

Lọ 5ml = 50mg, 2,5ml = 25mg, bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C

• **Vecuronium** (norcuron): tác dụng giãn cơ sau tiêm tĩnh mạch 1,5 - 2 phút, kéo dài 20 - 30 phút. Để đặt nội khí quản tiêm tĩnh mạch 0,08 - 0,1mg/kg, liều duy trì 0,02 - 0,03mg/kg. Ống 4mg, lọ tiêm 10mg

• **Pipecuronium** (arduan): giãn cơ sau tiêm tĩnh mạch 2 - 4 phút, kéo dài 50 - 60 phút. Là thuốc có tác dụng dài và thời gian xuất hiện chậm. Liều đặt nội khí quản 0,07 - 0,085 mg/kg, liều duy trì 0,01 - 0,015 mg/kg.

Bột đông khô: lọ 4mg, 10mg

• **Atracurium**

• **Mivacurium** (mivacron)...

– **Loại tác dụng như acetylcholin (cura có khử cực)**

+ Cơ chế: thuốc làm cho bản vận động khử cực quá mạnh gọi là loại giống acetylcholin.



- + Các thuốc phong toả men cholinesterase làm tăng độc tính.
- + Khi ngộ độc không có thuốc giải độc.
- + Thuốc hay gây loạn nhịp do đẩy  $K^+$  ra ngoài tế bào làm tăng  $K^+$  máu. Trước khi làm liệt cơ, gây giât cơ trong vài giây.
- + Hiện nay chỉ còn dùng một thuốc *succinylcholin*, song cũng ít

#### 4.2.3. **Chỉ định**

- Làm mềm cơ trong phẫu thuật, trong chỉnh hình, đặt nội khí quản
  - Trong khoa tai mũi họng, soi thanh quản, gấp dị vật...
  - Chống co giât cơ trong choáng điện, uân ván, ngộ độc strychnin
- \* **Chú ý:** khi dùng phải đặt nội khí quản. Thuốc không hấp thu qua tiêu hoá nên phải tiêm tĩnh mạch. Liều lượng tùy trường hợp, có thể tiêm 1 lần hoặc truyền nhỏ giọt vào tĩnh mạch

### 5. Thuốc phong toả cholinesterase

- Các thuốc sẽ làm mất hoạt tính của cholinesterase, làm vững bền acetylcholin nội sinh, gây ra các triệu chứng cường hệ cholinergic ngoại biên và trung ương
- Các thuốc được chia làm 2 loại
  - + Loại phong toả enzym có hồi phục (được dùng trong điều trị)
  - + Loại phong toả enzym không hoặc rất khó hồi phục (dùng làm chất độc chiến tranh hay thuốc diệt côn trùng)

#### 5.1. Loại phong toả có hồi phục

Các thuốc kết hợp với cholinesterase tạo thành phức hợp không bền, cuối cùng vẫn bị thủy phân và enzym được hoạt hoá trở lại.

##### 5.1.1. *Physostigmin (eserin)*

- Tác dụng; ức chế có hồi phục cholinesterase, làm tăng acetylcholin nội sinh dẫn đến kích thích gián tiếp hệ cholinergic mà tác dụng chủ yếu là trên hệ M. Thẩm được vào thần kinh trung ương.
- Chỉ định
  - + Điều trị cao nhãn áp
  - + Đầy hơi, trướng bụng, liệt ruột và bàng quang sau mổ.
  - + Điều trị ngộ độc cura loại không khử cực
- Khi ngộ độc dùng atropin liều cao để giải độc
- Cách dùng và liều lượng
  - Dung dịch 0,25 - 0,5% nhỏ mắt.

Ống 1ml dung dịch 0,1%, tiêm dưới da 1 - 3 ống/ngày

### **5.1.2. Prostigmin (neostigmin, proserin)**

– Tác dụng

+ Mạnh hơn so với physostigmin. Tác dụng nhanh, ít tác dụng trên mắt, tim và huyết áp.

+ Ngoài ra thuốc còn có tác dụng kích thích trực tiếp cơ vân

+ Thuốc không thấm vào thần kinh trung ương

– Chỉ định, cách dùng và liều lượng

+ Mất trương lực bàng quang (điều trị sớm): tiêm dưới da 0,25mg cứ 4 - 6 giờ/lần, trong 2 - 3 ngày.

+ Liệt ruột sau phẫu thuật: tiêm dưới da 0,5 - 1mg, tác dụng 10 - 30 phút sau tiêm.

+ Bệnh nhược cơ bẩm sinh (do thiếu Ach ở bản vận động): Người lớn uống khởi đầu 15mg cứ 3 - 4 giờ/lần, duy trì 150mg/ngày chia 3 - 4 lần, bệnh nặng tiêm bắp hoặc dưới da 0,5mg/lần, chỉnh liều theo người bệnh. Trẻ em uống 2mg/kg/ngày chia 3 - 4 lần, bệnh nặng tiêm bắp hay dưới da 0,01 - 0,04mg/kg, cách 2 - 3 giờ 1 lần.

+ Ngộ độc cura loại không khử cực: bắt đầu tiêm tĩnh mạch atropin 1mg, khi mạch tăng sẽ tiêm 0,5 - 3mg prostigmin (tiêm chậm, điều chỉnh liều để đạt tác dụng mong muốn).

Ống 1ml = 0,5mg, 0,25mg

10ml = 5mg, 10mg

### **5.1.3. Edrophonium clorid (tensilon)**

Thuốc tổng hợp

– Chỉ định

+ Giải độc cura loại không khử cực với liều tiêm tĩnh mạch 5 - 20 mg/ngày

+ Điều trị bệnh nhược cơ : liều tiêm tĩnh mạch 2 - 5mg/ngày

Ống 1ml = 10mg

### **5.1.4. Galantamin (nivalin)**

– Là alkaloid của cây Galanthus woronowi và G. nivali, ít độc hơn eserine, chỉ định như proserin

– Người lớn tiêm dưới da, tiêm bắp thịt hay tĩnh mạch 2,5 - 5mg/ngày (liều tăng dần) hoặc uống 2 - 8 viên loại 5mg/ngày. Trẻ em tiêm 0,25 - 5 mg/ngày tùy tuổi hoặc uống 1/2 - 5 viên loại 1mg/ngày tùy tuổi.

Ống 1ml, 5ml dung dịch 1%; Viên nén: 1mg, 5mg

## **5.2. Loại phong toả không hồi phục hoặc rất khó hồi phục**

– Đó là các hợp chất phospho hữu cơ. Các chất này kết hợp với cholinesterase tạo thành phức hợp bền vững. Vì vậy, làm tích lũy nhiều acetylcholin ở toàn bộ hệ cholinergic

từ vài ngày tới vài tháng và gây các triệu chứng ngộ độc trầm trọng, bao gồm:

+ Dấu hiệu kích thích hệ M: co đồng tử, xung huyết giác mạc, chảy nước mũi, nước bọt, tăng tiết dịch khí quản, co thắt khí quản, nôn, đau bụng, ỉa lỏng, nhịp chậm, hạ huyết áp.

+ Dấu hiệu kích thích hệ N: mệt mỏi, giật cơ, cứng cơ và nguy hiểm hơn là gây liệt hô hấp

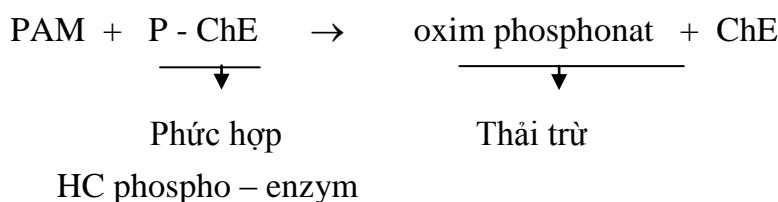
+ Dấu hiệu kích thích thần kinh trung ương: lú lẫn, mất điều hoà vận động, mất phản xạ, thở cheyne - stokes, co giật toàn thân, hôn mê, liệt hô hấp, hạ huyết áp.

+ Bệnh nhân có thể tử vong do suy hô hấp và suy tuần hoàn

– Điều trị

+ Thuốc huỷ hệ M: atropin sulfat tiêm tĩnh mạch 1- 2 mg cách 5 – 10 phút một lần, cho đến hết triệu chứng kích thích hệ M (đồng tử bắt đầu giãn) thì ngừng. Ngày đầu có thể tiêm tới 200mg (ống 1ml = 1mg).

+ Thuốc hoạt hoá cholinesterase: thường dùng là pralidoxim (PAM), tác dụng lên cholinesterase phosphoryl hoá, tạo phức oximphosphonat bị thải trừ và giải phóng enzym



P : hợp chất phospho hữu cơ

ChE : cholinesterase

PAM : pralidoxim

Cách dùng và liều lượng : đóng lọ 1g kèm ống nước cất 20ml. Hoà thuốc với dung môi được dung dịch lúc đầu tiêm tĩnh mạch (cấp cứu) thật chậm 1ml/phút. Sau truyền nhỏ giọt khi đã pha loãng dung dịch với NaCl 0,9% hoặc glucose 5%.

+ Điều trị hỗ trợ: thay quần áo, rửa các vùng da tiếp xúc với chất độc, rửa dạ dày nếu ngộ độc đường uống. Hô hấp hỗ trợ, thở oxy và chống sốc nếu có. Chống co giật bằng diazepam 5 - 10mg tiêm tĩnh mạch.

LƯỢNG GIÁ :

1. Tác dụng và áp dụng lâm sàng của các thuốc kích thích và ngừng hãm trên hệ M, N ?
2. Cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc phong tỏa men cholinesterase có hồi phục ?
3. Triệu chứng ngộ độc chất phong tỏa men khó hồi phục và phương pháp điều trị ?

## CHƯƠNG III : THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ ADRENERGIC

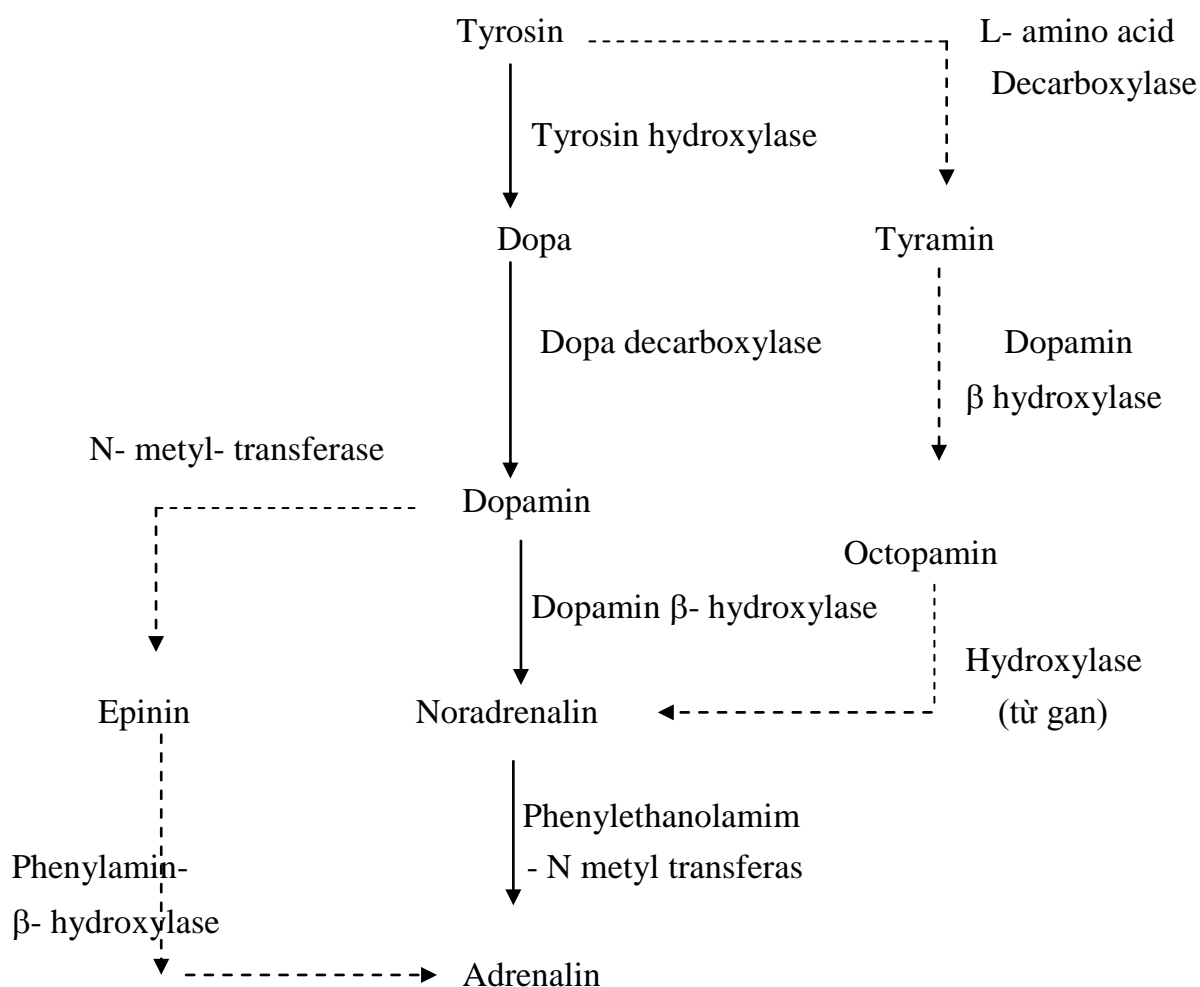
Mục tiêu :

1. Trình bày tác dụng và áp dụng lâm sàng của các thuốc cường hệ adrenergic.
2. Trình bày tác dụng và áp dụng lâm sàng của các thuốc phong tỏa trên hệ adrenergic.

Hệ adrenergic gồm hậu hạch giao cảm, giải phóng chất trung gian hoá học gọi chung là catecholamin gồm adrenalin (sản xuất chủ yếu ở tuyến thượng thận), noradrenalin (ở đầu mút các sợi  $\epsilon$ ) và dopamin (ở một số vùng trên thân kinh trung ương).

### 1. Chuyển hoá của catecholamin

– Catecholamin được tổng hợp từ tyrosin dưới tác dụng của một số enzym trong tế bào ưa côm ở tuyến thượng thận, các noron hậu hạch giao cảm và một số noron của thân kinh trung ương.



## ***Sinh tổng hợp catecholamin***

– Dưới ảnh hưởng của xung tác thần kinh, catecholamin được giải phóng ra dạng tự do, gắn vào receptor cho tác dụng. Sau tác dụng bị mất hoạt tính bởi:

MAO (mono - amin - oxydase) có nhiều trong ty thể, giáng hoá catecholamin ở trong tế bào.

COMT (catechol - oxy - methyl - transferase) giáng hoá catecholamin ở ngoài tế bào, có ở màng sau sinap và nhiều nơi, song có nồng độ cao hơn là ở gan và thận.

## **2. Thuốc cường hệ adrenergic**

Là những thuốc có tác dụng giống adrenalin và noradrenalin, kích thích hậu hạch giao cảm nên còn gọi là thuốc cường giao cảm.

### **2.1. Thuốc cường receptor $\alpha$ và $\beta$**

#### **2.1.1. Adrenalin**

Là hormon của tuyến thượng thận, lấy ở động vật hoặc tổng hợp.

##### **– Tác dụng**

+ Trên tim mạch:

Làm tim đập nhanh, mạnh nên làm tăng huyết áp tối đa, tăng áp lực đột ngột ở quai động mạch chủ và xoang động mạch cảnh, từ đó phát sinh các phản xạ giảm áp qua dây thần kinh cyon và hering làm cường trung tâm dây X, vì vậy tim đập chậm dần và huyết áp giảm.

Gây co mạch một số nơi như da, tạng, nhưng lại gây giãn mạch cơ vân, mạch phổi, do đó huyết áp tối thiểu không thay đổi (hoặc giảm nhẹ), huyết áp trung bình không tăng (hoặc tăng nhẹ). Vì lý do trên, adrenalin không được dùng làm thuốc tăng huyết áp.

Thuốc làm giãn và tăng lưu lượng mạch vành, song làm tăng công năng và chuyển hoá của cơ tim, nên không được dùng để điều trị co thắt mạch vành.

Thuốc làm co mạch một số vùng nên máu bị đẩy ra những khu vực khác gây giãn mạch thụ động (*mạch não, mạch phổi*). Do đó, dễ gây các biến chứng đứt mạch máu não hoặc phù phổi cấp.

+ Trên phế quản: người đang bị co thắt phế quản, thuốc làm giãn rất mạnh, kèm theo co mạch niêm mạc phế quản, giảm phù nề, nên ảnh hưởng tốt tới tình trạng bệnh. ( bị mất tác dụng nhanh ở những lần dùng sau nên thận trọng khi dùng cắt cơn hen).

+ Trên chuyển hoá: làm tăng huỷ glycogen gan, tăng glucose máu, tăng acid béo tự do trong máu, tăng chuyển hoá cơ bản và tăng sử dụng oxy ở mô

##### **– Tác dụng không mong muốn**

- + Nhức đầu, mệt mỏi, ra mồ hôi
- + Nhịp tim nhanh, tăng huyết áp.
- + Thần kinh: run, lo âu, chóng mặt.

#### **– Chỉ định**

- + Chống chảy máu bên ngoài (đắp tại chỗ dung dịch 1% để làm co mạch).
- + Trộn cùng thuốc tê tiêm dưới da để kéo dài thời gian gây tê của procain (dùng adrenalin nồng độ 1:120.000 hoặc 1: 200.000)
- + Điều trị ngừng tim đột ngột (tiêm trực tiếp vào tim hoặc truyền máu có adrenalin vào động mạch)
- + Sốc ngất: nâng huyết áp tạm thời để chống trụy mạch
- + Điều trị hen (phối hợp )
- + Glacom góc mở tiên phát

#### **– Chống chỉ định**

- + Người gây mê bằng cyclopropan, halothan...vì có thể gây rung thất
- + Cường giáp chưa ổn định
- + Bệnh tim mạch, tăng huyết áp
- + Glacom góc hẹp

#### **– Cách dùng và liều lượng**

+ Điều trị ngừng tim với liều tiêm tĩnh mạch 0,5 - 1ml dung dịch 1: 1000 cách 3- 5 phút. Có thể tiêm vào khí quản liều 5mg + 5ml huyết thanh mặn hoặc tiêm trực tiếp vào tim với liều 0,1 – 1mg pha trong vài ml dung dịch muối hay dung dịch glucose đẳng trương nếu hai đường trên không hiệu quả.

+ Shock phản vệ ( thuốc ưu tiên được lựa chọn để điều trị ) :

Liều ban đầu ở người lớn tiêm dưới da hay tiêm bắp 0,3 - 0,5ml dung dịch 1: 1000, cứ 20 – 30 phút nhắc lại một lần và ngừng cho đến khi huyết áp đạt được tác dụng.

Nếu tiêm dưới da hoặc tiêm bắp không có tác dụng (shock nặng) thì phải tiêm tĩnh mạch chậm với liều: người lớn 500mcg (5ml dung dịch 1/10.000), với tốc độ 1ml/1 phút, nhắc lại sau 5 - 10 phút cho đến khi đạt được tác dụng. Trẻ em tiêm tĩnh mạch chậm liều 10 mcg (0,1ml dung dịch 1/10.000) trong vài phút.

#### **Chú ý : phải dùng đúng nồng độ thuốc.**

Trường hợp trụy mạch nặng phải tiêm trực tiếp vào tim

+ Hen nặng : tiêm dưới da 0,5mg, song tác dụng ngắn (khoảng 20 phút) nên phải nhắc lại nhiều lần.

Ống 1ml = 1mg (dung dịch 1/1000)

Ống 1ml = 0,1mg (dung dịch 1/10.000)

Dung dịch nhỏ mắt 0,1%

Thuốc phun định liều 280 mcg /1 lần phun.

Thuốc đạn: 1 viên có 10 giọt dung dịch 1% adrenalin + 50mg procain HCl .

Điều trị trĩ chảy máu, đau với liều nạp 1 - 5 viên /ngày

### **2.1.2. Noradrenalin (tác dụng mạnh trên $\alpha$ yếu trên $\beta$ )**

Là chất trung gian hoá học của các sợi hậu hạch giao cảm. Trên thần kinh trung ương có nhiều ở vùng dưới đồi.

#### **– Tác dụng**

- + Rất ít ảnh hưởng đến nhịp tim, không gây phản xạ giảm áp (cường dây phế vị).
- + Làm co mạch mạnh nên làm tăng huyết áp tối thiểu và huyết áp trung bình (mạnh hơn adrenalin 1,5 lần).
- + Tác dụng giãn phế quản yếu
- + Tác dụng trên dinh dưỡng và chuyển hoá đều kém adrenalin, không làm tăng đường huyết và không làm tăng chuyển hoá.

– **Chỉ định:** hạ huyết áp với cung lượng tim bình thường hoặc cao

#### **– Chống chỉ định**

- + Giảm thể tích tuần hoàn chưa bù đủ dịch
- + Thiếu oxy nặng hoặc tăng CO<sub>2</sub> nặng
- + Không trộn cùng thuốc tê
- + Huyết khối

#### **– Cách dùng và liều lượng**

Chỉ truyền tĩnh mạch nhỏ giọt liều 1 - 4mg hoà trong 250 - 500ml dung dịch glucose 5%, tốc độ tuỳ theo triệu chứng của người bệnh. Người lớn 2 - 4mcg/phút, duy trì cho đến khi đạt được huyết áp thích hợp.

Ống 1ml = 1mg, 4ml = 8mg

(không tiêm bắp, dưới da vì gây hoại tử chỗ tiêm)

### **2.1.3. Dopamin**

Là chất tiền thân của noradrenalin và là chất trung gian hoá học của hệ dopaminergic. Có rất ít ở ngọn dây giao cảm. Trong não tập trung nhiều ở nhân xám trung ương và bó đen vân.

– **Tác dụng** : trên tim mạch tác dụng phụ thuộc vào liều

+ Liều thấp (1- 2 mcg/kg/phút) gọi là “liều thận”: làm giãn mạch thận, mạch tạng và mạch vành. Chỉ định tốt trong sốc do suy tim hoặc do giảm thể tích máu (cần phục hồi thể tích máu kèm theo).

+ Liều trung bình (2 - 10mcg/kg/phút): làm tăng biên độ và tần số tim, sức cản ngoại biên không thay đổi.

+ Liều > 10mcg/kg/phút, gây co mạch, tăng huyết áp.

– **Chỉ định:**

Điều trị các loại sốc. Dopamin đặc biệt tốt khi shock có giảm tưới máu thận hoặc đái ít (shock kèm vô niệu).

– **Cách dùng và liều lượng**

Pha loãng ống thuốc trong dung dịch NaCl 0,9% hoặc glucose 5% (không pha trong dung dịch kiềm vì bị mất hoạt tính). Liều lượng tùy người bệnh, thường bắt đầu 2 - 5 mcg/kg/phút và tăng dần tùy theo các thông số, đến khi đạt liều 10 - 20 mcg/kg/phút, trước khi ngừng giảm liều dần.

Ống 5ml = 400mg, 200mg,

10ml = 400 mg

Cách pha: 200mg (5ml) + 250ml dịch được dd nồng độ 800mg/l

200mg (5ml) + 500ml dịch được dd nồng độ 400mg/l

## 2.2. Thuốc cường receptor $\alpha$

### 2.2.1. Metaraminol (aramin)

– **Tác dụng**

+ Làm co mạch mạnh và lâu hơn adrenalin ( $\alpha_1$ ), không gây giãn mạch thứ phát.

+ Làm tăng lực co bóp của cơ tim, ít làm thay đổi nhịp.

+ Không kích thích thần kinh trung ương. Không ảnh hưởng đến chuyển hoá

– **Chỉ định:** nâng huyết áp trong các trường hợp hạ huyết áp đột ngột (chấn thương, nhiễm khuẩn, shock)

– **Cách dùng và liều lượng**

Người lớn tiêm dưới da hay tiêm bắp 2 - 10mg. Cấp cứu tiêm tĩnh mạch chậm 0,5 - 5mg (0,05 - 0,5ml). Truyền tĩnh mạch chậm 1 - 10 ống hoà vào 250 - 500ml dung dịch glucose 5% hay NaCl 0,9%. Ống 1ml = 0,01g

### 2.2.2. Phenylephrin (neosynephrin)

– **Tác dụng**

+ Làm co mạch, tăng huyết áp kéo dài hơn adrenalin ( $\alpha_1$ )

+ Không ảnh hưởng đến nhịp tim, không kích thích thần kinh trung ương, không làm tăng glucose máu

– **Chỉ định:** tương tự noradrenalin

– **Cách dùng và liều lượng**

Trục mạch nặng người lớn tiêm bắp 1 ống, tối đa 2 ống /ngày. Tiêm chậm tĩnh mạch 1/4 - 1/2 ống pha vào 10ml nước cất. Truyền tĩnh mạch liều 1 - 4 ống + 100ml dung dịch NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch

Ống 1ml = 5mg

### 2.2.3. Clolidin (cường $\alpha_2$ )



**– Tác dụng**

+ Làm giảm tiết noradrenalin từ noron giao cảm ở hành não, giảm nhịp tim, giảm trương lực giao cảm, giảm lưu lượng máu ở não, tạng, thận và mạch vành, dẫn đến hạ huyết áp ( $\alpha_2$ )

+ Làm giảm triệu chứng cường giao cảm nặng.

+ An thần, giảm đau và gây mệt mỏi

**– Chỉ định**

+ Điều trị tăng huyết áp thể vừa và nặng

+ Làm giảm các triệu chứng cường giao cảm khi cai heroin

– **Chống chỉ định:** trạng thái trầm cảm

**– Cách dùng và liều lượng**

+ Lúc đầu uống 0,1mg/lần, ngày 2 lần. Duy trì 0,2 – 1,2 mg/ngày chia 2- 4 lần. Liều tối đa là 2,4mg/ngày. Người cao tuổi liều bắt đầu là 0,1mg/lần/ngày

+ Giảm triệu chứng khi cai heroin : uống 0,1mg/lần x 2 lần /ngày. Tối đa 0,4mg/ngày trong 3 – 4 tuần.

Trẻ em < 12 tuổi chưa tìm được liều an toàn

Viên nén: 0,1mg, 0,2 mg, 0,3mg

Ống 10ml = 100mcg

## **2.3. Thuốc cường receptor $\beta$**

Các thuốc có 4 tác dụng chính

– Giãn phế quản, dùng chữa hen (cường  $\beta_2$ )

– Giãn mạch (cường  $\beta_2$ )

– Tác dụng kích thích  $\beta_1$  làm tăng tần số, tăng lực co bóp của tim, tăng tốc độ dẫn truyền trong cơ tim, tăng tưới máu cho cơ tim

– Làm giảm co bóp trên tử cung có thai (cường  $\beta_2$ )

### **2.3.1. Isoproterenol (isuprel, isoprenalin)**

– **Tác dụng** ( $\beta_1$  và  $\beta_2$ )

+ Làm tăng nhịp tim, tăng sức co bóp của cơ tim và cung lượng tim ( $\beta_1$ )

+ Gây giãn mạch, hạ huyết áp, giãn khí quản nhanh và mạnh (gấp 10 lần adrenalin), đồng thời giảm tiết dịch niêm mạc nên cắt cơn hen rất tốt ( $\beta_2$ )

– **Chỉ định**

+ Điều trị nhịp tim chậm thường xuyên, ngهن nhĩ thất hoàn toàn (xếp thứ 2 sau máy tạo nhịp), loạn nhịp do nhồi máu cơ tim.

+ Hen phế quản

+ Suy tim, giảm cung lượng tim, ngừng tim

– **Cách dùng và liều lượng**

+ Uống: người lớn cứ 6 giờ uống 30 mg (nuốt cả viên, không đặt loại viên này dưới lưỡi).

+ Tiêm truyền tĩnh mạch liều người lớn:

Tình trạng sốc truyền 0,5 - 10mcg/phút

Con Stokes - Adams cấp tính truyền 4 - 8 mcg/phút.

Nhịp chậm nặng truyền 1 - 4 mcg/phút.

+ Khí dung qua miệng điều trị hen cấp tính, 1 - 2 liều xịt/lần, ngày 4 - 6 lần, hoặc viên ngậm dưới lưỡi.

Viên nén đặt dưới lưỡi 10mg, 15mg

Viên nén uống 30mg

Ống 1ml = 0,2mg, 0,5mg

Ống 5ml = 1mg, 2ml = 2mg, 10ml = 2mg

Bình xịt khí dung 15ml = 30mg

### **2.3.2. Dobutamin (dobutrex)**

#### **– Tác dụng**

+ Làm tim co bóp mạnh, ít tăng nhịp ( $\beta_1$ ) vì vậy không làm tăng nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim, tác dụng kém isoproterenol.

+ Ít tác dụng trên mạch nhưng làm giãn mạch vành

+ Lợi niệu do tăng lưu lượng tim

#### **– Chỉ định**

+ Suy tim cấp (shock tim) sau mổ tim với tuần hoàn ngoài cơ thể.

+ Biến chứng của nhồi máu cơ tim: loạn nhịp, suy tim...

#### **– Cách dùng và liều lượng**

Pha thuốc trong dung dịch glucose 5% hoặc NaCl 0,9%, truyền tĩnh mạch tốc độ 2,5 - 10mcg/kg/phút, điều chỉnh liều tùy tình trạng người bệnh. Tối đa 40mcg/kg/phút.

Lọ 20ml = 250mg

### **2.3.3. Thuốc cường ưu tiên (chọn lọc) receptor $\beta_2$**

#### **– Chỉ định :**

+ Liều điều trị thường dùng để cắt cơn hen.

+ Liều cao kích thích cả  $\beta_1$ , làm tăng nhịp tim.

– Dùng dạng khí dung để tránh thuốc hấp thu nhiều dễ gây tác dụng không mong muốn (tim đập nhanh, run tay). Dùng kéo dài tác dụng giảm do giảm dần lượng  $\beta_2$  ở màng sau sinap.

– Chống chỉ định: bệnh mạch vành (vì làm tăng nhịp), loạn nhịp, cao huyết áp nặng, đái tháo đường, cường giáp.

– Các thuốc: xem bài thuốc điều chỉnh rối loạn hô hấp

- + Terbutalin
- + Salbutamol (albuterol)

## **2.4. Thuốc cường giao cảm gián tiếp**

### **2.4.1. Ephedrin**

#### **– Tác dụng**

+ Gián tiếp làm giải phóng catecholamin ra khỏi nơi dự trữ và tác dụng trực tiếp trên receptor.

+ Trên tim mạch tác dụng chậm và yếu hơn noradrenalin 100 lần, nhưng kéo dài hơn 10 lần. Làm tăng huyết áp do co mạch và tác dụng trực tiếp trên tim. Dùng nhiều lần hiện tượng tăng huyết áp giảm do quen thuốc nhanh.

+ Kích thích trung tâm hô hấp ở hành não và làm giãn phế quản, nên dùng để cắt cơn hen (trẻ em).

+ Trên thần kinh trung ương: liều cao kích thích làm mất ngủ, bồn chồn, tăng hô hấp.

#### **– Chỉ định**

+ Cắt cơn hen nhưng không phải là thuốc chọn đầu tiên.

+ Chống hạ huyết áp trong gây tê tủy sống.

+ Điều trị triệu chứng xung huyết mũi gặp trong viêm mũi dị ứng, viêm xoang...

#### **– Cách dùng và liều lượng**

+ Trẻ em uống 10- 20 mg/ngày. Người lớn uống 20 - 60mg/ngày, cơn cấp tiêm dưới da hay tiêm bắp 10 - 20mg/ngày

+ Phòng hạ huyết áp trong gây tê tủy sống : tiêm dưới da 50mg 30 phút trước khi gây tê.

+ Nhỏ hay xịt mũi dung dịch 0,5% với người lớn và 0,25% với trẻ em

Viên nén hay nang 10mg, 30mg

Ống 1ml = 10mg, 50mg

Dùng kéo dài dễ gây quen thuốc

### **2.4.2. Amphetamin**

Thuốc tổng hợp, tác dụng theo kiểu ephedrin nhưng khác là thấm vào thần kinh trung ương nhanh, tác dụng kích thích mạnh khí sắc và tạo sự nhanh nhẹn, do tác động lên vỏ não và hệ liên võng hoạt hoá. Vì vậy, được xếp vào loại doping cấm dùng trong thể thao.

Các dẫn xuất: methamphetamin, dimethoxy amphetamin... kích thích thần kinh trung ương mạnh, đều xếp vào chất ma túy.

## **3. Thuốc huỷ hệ adrenergic**

### **3.1. Thuốc huỷ giao cảm**

### 3.1.1. *Ức chế tổng hợp catecholamin*

Thuốc hay dùng là ***α methyl dopa*** (*aldomet*)

#### – *Tác dụng*

Làm giảm lượng catecholamin ở trung ương và ngoại biên do trong cơ thể *α methyl dopa* chuyển thành *α methyl noradrenalin*, tác dụng như một chất trung gian hoá học giả chiếm chỗ noradrenalin.

#### – *Chỉ định*

Điều trị tăng huyết áp (vừa và nặng). Thuốc dùng an toàn và dung nạp tốt nên chỉ định cho cả người suy thận, phụ nữ có thai, suy tim trái (vì thuốc không ảnh hưởng trực tiếp tới chức năng thận và tim)

– ***Chống chỉ định***: rối loạn tuần hoàn não, mạch vành, trạng thái trầm cảm, rối loạn gan, thận.

#### – *Cách dùng và liều lượng*

Người lớn uống 250mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Duy trì 0,5 - 2g/ngày. Tối đa 3g/ngày. Người cao tuổi lúc đầu uống 125mg/lần, 2 lần/ngày, sau tăng dần, tối đa 2g/ngày.

Trẻ em bắt đầu liều 10mg/kg /ngày chia 2 - 4 lần

Viên nén 250mg, 500mg

Dopegyt viên 250mg

### 3.1.2. *Làm giảm dự trữ catecholamin trong các hạt*

– ***Reserpin***: nay ít dùng vì nhiều tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương

#### – *Guanitidin*

+ Chiếm chỗ noradrenalin trong các hạt dự trữ và trở thành chất trung gian hoá học giả. Thuốc không thấm vào thần kinh trung ương nên không có tác dụng an thần.

+ Chỉ định: điều trị tăng huyết áp

+ Cách dùng và liều lượng: người lớn vài ngày đầu uống 10 mg/ngày, sau tăng dần tới liều 50 - 75mg/ngày

Viên nén: 10mg, 20mg.

### 3.1.3. *Ngăn cản giải phóng catecholamin (Bretylum)*

Vì có nhiều tác dụng không mong muốn như xung huyết niêm mạc mũi, khó thở, nhược cơ, hạ huyết áp...nên nay ít dùng

## 3.2. Thuốc huỷ adrenalin

### 3.2.1. *Thuốc huỷ α - adrenergic*

– ***Tác dụng*** : phong toả receptor *α* nên làm giảm tác dụng tăng huyết áp của noradrenalin, làm đảo ngược tác dụng tăng huyết áp của adrenalin.

#### – *Chỉ định*

- + Điều trị cơn tăng huyết áp
- + Chẩn đoán u tủy thượng thận
- + Điều trị bệnh Raynaud

– **Tác dụng không mong muốn**

- + Hạ huyết áp tư thế đứng
- + Nhịp tim nhanh
- + Co đồng tử
- + Buồn nôn, nôn và ỉa lỏng do tăng nhu động dạ dày - ruột

– **Các thuốc**

+ **Nhóm haloalkylamin:** có Phenoxybenzamin ( $\alpha_1$ ). Viên nang 10mg, uống 2 - 10viên/ngày.

+ **Dẫn xuất imidazolin:** có Tolazolin (priscol, divascon) và phentolamin (regitin), tác dụng yếu và ngắn hơn phenoxybenzamin.

Priscol ống 1ml = 10mg, uống hoặc tiêm bắp 25 - 50 mg/ngày.

Regitin viên 20mg, uống 20 - 40mg/ngày

+ **Parazosin** (minipress): chất điển hình phong tỏa  $\alpha_1$  để điều trị cao huyết áp, uống 2 - 20mg/ngày, chia 2 - 3 lần.

Viên nén 1mg, 2mg, 5mg

+ **Alcaloid nhân indol**

Là các alcaloid của nấm cựa gà, được chia 2 nhóm: loại huỷ giao cảm và làm co bóp tử cung (ergotamin, ergotoxin). Loại làm co bóp tử cung đơn thuần (ergometrin)

“**Ergotamin**”

Liều thấp có tác dụng cường giao cảm nhẹ, vì ngăn cản thu hồi noradrenalin ở ngọn giao cảm. Liều cao tác dụng phong tỏa receptor  $\alpha$ .

Ngoài ra, còn tác dụng trực tiếp làm co cơ trơn, nên có thể làm co mạch tăng huyết áp hoặc hoại tử đầu chi và vách mũi (ngộ độc mạn do ăn lúa mạch ẩm mốc, làm co thắt ruột, phế quản và tử cung)

Chỉ định: hay dùng cắt cơn đau nửa đầu, nhức đầu do vận mạch

Liều lượng: uống 1 - 3mg/ngày, nếu không đỡ uống liều 2 cách 30 phút. Tiêm dưới da hay bắp thịt 1 – 3 ống/ngày, tiêm tĩnh mạch 1 ống/ngày. Không dùng quá 7 ngày, nếu cần phải nghỉ vài ngày mới dùng tiếp.

Ngậm dưới lưỡi 1 – 2 mg, có thể ngậm thêm liều 2 và 3 cách mỗi 30 phút. Không dùng > 2 lần/tuần. Các lần nên cách nhau 5 ngày.

Viên nén hoặc bọc đường: 1mg

Lọ 10ml dung dịch 0,1% (1mg/1ml)

Ống 1ml dung dịch 0,05% (0,5mg/1ml)

**3.2.2. Thuốc huỷ  $\beta$ -adrenergic**

### **– Tác dụng**

+ Huỷ giao cảm  $\beta$  biểu hiện:

Trên tim: làm giảm nhịp tim, giảm lực co bóp của cơ tim, giảm lưu lượng tim, giảm công năng và giảm sử dụng oxy của cơ tim, giảm dẫn truyền của tổ chức nút (huỷ  $\beta_1$ ).

Làm co thắt khí quản, dễ gây cơn hen (huỷ  $\beta_2$ )

Làm giảm tiết renin gây hạ huyết áp trên người cao huyết áp

Trên chuyển hoá: thuốc ức chế huỷ glycogen và huỷ lipid

+ Tác dụng ổn định màng giống quinidin nên có tác dụng chống loạn nhịp tim.

### **– Chỉ định**

+ Điều trị cơn đau thắt ngực (do làm giảm sử dụng oxy của cơ tim) trừ đau thắt ngực Prinzmetal)

+ Nhồi máu cơ tim (làm giảm lan rộng ổ nhồi máu và cải thiện tiên lượng)

+ Loạn nhịp: nhịp nhanh xoang, nhịp nhanh trên thất, nhiễm độc digitalis

+ Tăng huyết áp

### **– Chống chỉ định**

+ Suy tim (chống chỉ định chính) vì ức chế cơ chế bù trừ của tim

+ Bloc nhĩ - thất (vì làm giảm dẫn truyền nội tại trong cơ tim)

+ Hen phế quản

+ Không dùng cùng insulin và sulfamid hạ đường huyết (vì gây hạ đường huyết đột ngột)

+ Có thai (thai chậm phát triển)

### **– Tác dụng không mong muốn**

+ Suy tim, chậm nhịp, phân ly nhĩ thất, hội chứng Raynaud

+ Khó thở do co thắt khí quản

+ Mệt mỏi, mất ngủ, ảo giác, trầm cảm.

+ Giảm đường huyết, tăng triglycerid

+ Hội chứng mắt - da - tai: mắt (viêm giác mạc, củng mạc), da (sẩn ngứa lòng bàn tay, bàn chân), tai (điếc và viêm tai).

### **– Một số thuốc chính**

+ **Propranolol** phong toả  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  như nhau

Tăng huyết áp uống 200mg/ngày chia 2 lần trước ăn

Loạn nhịp: tiêm tĩnh mạch chậm 15mg/ngày (cấp cứu), duy trì uống 1 nang/ngày.

Điều trị sau nhồi máu cơ tim (từ ngày 5 - 21 của bệnh) uống 40mg/lần, 4 lần/ngày trong 2 - 3 ngày, duy trì 160mg/ngày/lần vào buổi sáng

Chỉ định khác: ngày uống 2 lần mỗi lần 20 - 120mg.

Viên nén: 25mg, 40mg, 100mg

Viên nang: 100mg ( tác dụng kéo dài )

Ống 2ml = 1mg, 5mg

**+ *Pindolol***

Làm tăng lực co bóp và tần số của tim, thường dùng trong loạn nhịp chậm.

Uống 7,5 - 30mg/ngày. Tiêm tĩnh mạch 1 - 4 ống/ngày

Viên nén 5mg, 15mg, ống 5ml = 1mg

**+ *Oxprenolol***

Điều trị tăng huyết áp uống 80 - 160mg/ngày chia 1 - 2 lần

Cơn đau thắt ngực liều như trên

Sau cơn nhồi máu cơ tim uống 40mg/lần x 3 lần/ngày. Tiêm chậm tĩnh mạch lúc đầu 2mg sau 5 - 10phút nhắc lại → tới liều 16mg/ngày

Viên nén: 20mg, 40mg, 80mg, 160mg

Viên tác dụng kéo dài 80 - 160mg

Ống bột 2mg kèm ống dung môi 5ml

**+ *Atenolol*** phong toả chọn toả chọn lọc  $\beta_1$

Người lớn ngày uống 100mg chia 2 lần

Cấp cứu giai đoạn nhồi máu cơ tim: Tiêm tĩnh mạch chậm 5 mg sau đó 15 phút nếu không tác dụng cho uống thêm 100mg, 10 ngày sau uống 100mg/lần/ngày

Viên nén: 25mg, 50mg, 100mg

Ống 10mg = 5mg

**+ *Metoprolol (lopressor)***

Điều trị cao huyết áp uống 50 - 100mg/ ngày (uống 1 lần) dùng một mình hay phối hợp với thuốc hạ áp khác, tác dụng tối đa sau 1 tuần ( tối đa 300mg/ngày)

Điều trị đau thắt ngực : Uống 50 - 100mg/ ngày chia 2 lần (tối đa 400mg/ngày) trước khi ngủ nên giảm liều trong 1 - 2 tuần.

Viên nén: 50mg, 100mg, phóng chậm: 50mg, 100mg, 200mg

Viên giải phóng chậm: 50mg, 100mg, 200mg

Ống tiêm 5ml = 5mg

**LƯỢNG GIÁ:**

1. Trình bày tác dụng, chỉ định, chống chỉ định của thuốc kích thích hệ adrenergic.
2. Trình bày tác dụng, chỉ định, chống chỉ định của thuốc phong toả hệ adrenergic.

# THUỐC TÊ

## (Sinh viên tự nghiên cứu)

Mục tiêu:

1. Trình bày được tính chất chung của thuốc tê.
2. Trình bày được tác dụng, chỉ định và độc tính của 4 thuốc tê học trong bài.

### 1. Tính chất chung của thuốc tê

#### 1.1. Định nghĩa

Thuốc tê làm mất cảm giác (đau, nhiệt độ) của một vùng cơ thể tại chỗ dùng thuốc, trong khi chức phận vận động không bị ảnh hưởng.

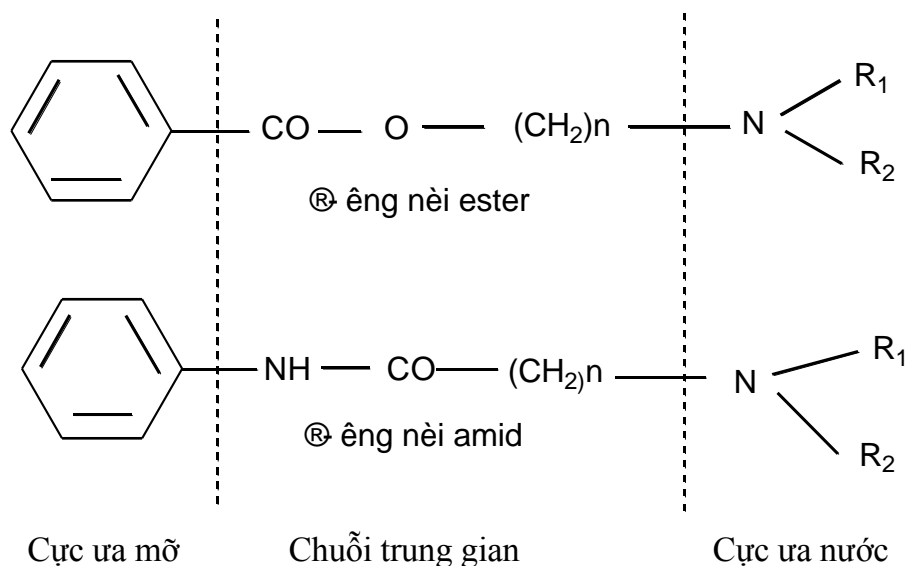
#### 1.2. Đặc điểm của một thuốc tê tốt

- Ngăn cản hoàn toàn và đặc hiệu sự dẫn truyền cảm giác.
- Sau tác dụng của thuốc, chức phận thần kinh được hồi phục hoàn toàn.
- Thời gian khởi tê ngắn, thời gian tác dụng thích hợp (thường khoảng 60 phút)
- Không độc, không kích thích mô và không gây dị ứng.
- Tan trong nước, vững bền dưới dạng dung dịch, khử khuẩn xong vẫn còn hoạt tính

#### 1.3. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Cấu trúc các thuốc tê gồm 3 phần chính: cực ưa mỡ, cực ưa nước và chuỗi trung gian





+ Cực ưa mỡ là nhân thơm, ảnh hưởng đến sự khuếch tán và tác dụng gây tê của thuốc.

+ Cực ưa nước là nhóm amin bậc 3 (– N <) hoặc bậc 2 (– NH –), qui định tính tan trong nước và sự ion hoá của thuốc.

+ Chuỗi trung gian: có 4 - 6 nguyên tử, ảnh hưởng đến độc tính, chuyển hoá và thời gian tác dụng của thuốc. Chuỗi trung gian có thể có:

Nhóm mang đường nối ester (– COO –) như procain, bị thủy phân nhanh ở gan và máu do esterase nên thời gian tác dụng ngắn.

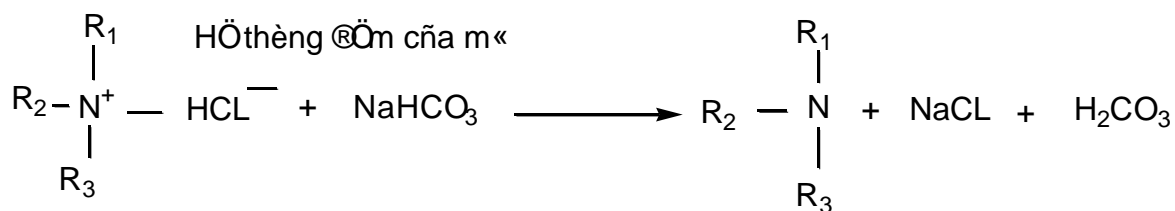
Nhóm mang đường nối amid (– NH– CO –), như lidocain, khó bị thủy phân, tác dụng kéo dài.

#### 1.4. Cơ chế tác dụng

– Các thuốc tê tổng hợp làm giảm tính thấm của màng tế bào với  $\text{Na}^+$  do gắn vào receptor của kênh  $\text{Na}^+$  ở mặt trong của màng tế bào, ngăn cản  $\text{Na}^+$  đi vào trong tế bào, làm tế bào không khử cực được. Như vậy, thuốc tê có tác dụng “làm ổn định màng”.

– Ngoài ra, thuốc tê còn làm giảm tần số phóng xung tác của các sợi cảm giác.

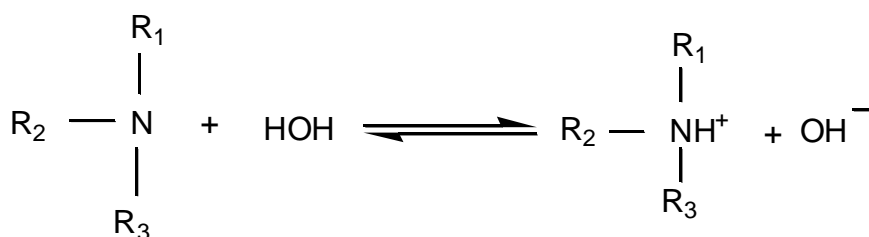
***Quá trình thâm nhập thuốc tê qua màng tế bào để tới được receptor diễn biến như sơ đồ sau:***



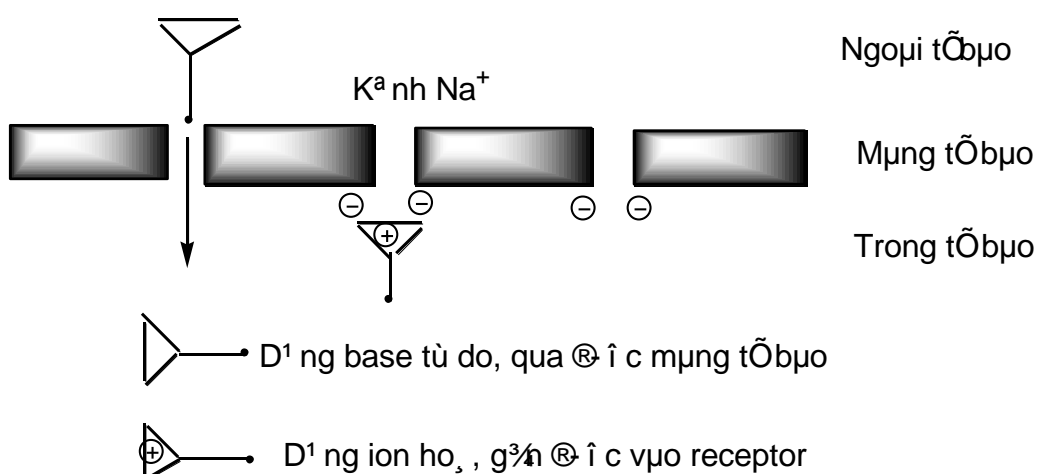
Trong ềng ti<sup>a</sup> m  
thuộc d- í i d' ng  
muối hydroclorid,  
tan, lụ ion, kh«ng  
qua ® í c mựng  
tỐbựo

ChuyỐn thựnh d' ng base tù do,  
qua ® í c mựng

Mựng tỐbựo



BHion ho<sub>3</sub> thựnh amoni bỄc 4,  
mang ® í c mựng (+), g<sup>3</sup>h ® í c vựo  
receptor



### 1.5. Tác dụng dược lý

– Tác dụng tại chỗ:

Thuốc tác dụng trên tất cả các sợi thần kinh trung ương (cảm giác, vận động) và thần kinh thực vật, lần lượt từ sợi bé đến sợi to tùy theo nồng độ của thuốc.

Thuốc làm mất cảm giác theo thứ tự : Đau, lạnh, nóng, xúc giác nông, rồi xúc giác sâu. Khi thuốc thải trừ, tác dụng hồi phục theo chiều ngược lại.

– Tác dụng toàn thân xuất hiện khi thuốc tê thấm được vào vòng tuần hoàn với nồng độ hiệu dụng, biểu hiện:

+ Tác dụng ức chế thần kinh trung ương xuất hiện sớm nhất với trung tâm ức

- chế, gây các dấu hiệu kích thích: bồn chồn, lo âu, run cơ, cơn co giật, mất định hướng.
- + Ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ gây nhược cơ, liệt hô hấp.
  - + Làm giãn cơ trơn do tác dụng liệt hạch và tác dụng trực tiếp trên cơ trơn.
  - + Trên tim mạch: do làm “ổn định màng”, thuốc tê làm giảm tính kích thích, giảm dẫn truyền và giảm lực co bóp của cơ tim. Có thể gây loạn nhịp, rung thất.
  - + Hầu hết các thuốc tê đều giãn mạch, hạ huyết áp (trừ cocain).
  - + Liều cao có thể gây methemoglobin.

### **1.6. Tác dụng không mong muốn và độc tính**

- Biểu hiện về thần kinh (buồn nôn, nôn, mất định hướng, động tác rung giật, liệt hô hấp) hoặc tim mạch (rối loạn dẫn truyền, bloc nhĩ thất...),
- Gây hạ huyết áp, ngừng hô hấp do gây tê tuỷ sống, tổn thương thần kinh do kim tiêm đâm phải hoặc do thuốc chèn ép.
- Gây phản ứng quá mẫn hay dị ứng (hay gặp với loại có đường lồi ester như procain)

### **1.7. Dược động học**

- Các thuốc tê đều là base yếu, ít tan trong nước. Không thấm qua da lành
- Thuốc tê tổng hợp khó thấm qua niêm mạc. Các thuốc có chức amid (lidocain) hoặc ether (quinisocain) bị chuyển hoá rất ít ở gan, thải qua thận phần lớn ở dạng nguyên chất. Các thuốc có chức ester (procain) bị thuỷ phân bởi esterase của gan và huyết tương, nên mất tác dụng nhanh.  $t_{1/2}$  của lidocain là 1,8 giờ còn của procain chỉ khoảng 1 phút.

### **1.8. Tương tác thuốc**

- Trong điều trị, để khắc phục tác dụng giãn mạch của thuốc tê (trừ cocain), khi sử dụng thường phối hợp với adrenalin (gây tê tiêm ngấm). Adrenalin làm co mạch, ngăn cản sự ngấm của thuốc vào tuần hoàn nên kéo dài thời gian gây tê.
- Thuốc giảm đau loại morphin, thuốc an thần (clopromazin) làm tăng tác dụng của thuốc tê.
- Các thuốc làm tăng độc tính của thuốc tê: quinin, thuốc phong toả  $\beta$  adrenergic (rối loạn dẫn truyền cơ tim).
- Thuốc tê hiệp đồng với tác dụng của cura. Sulfamid đối kháng 2 chiều với thuốc tê dẫn xuất từ acid para amino benzoic (procain).

### **1.9. Áp dụng lâm sàng**

#### **1.9.1. Đường dùng và chỉ định**

- Gây tê bề mặt là bôi hoặc thấm thuốc tại chỗ (dung dịch 0,4 - 4%). Chỉ định khi viêm miệng, viêm họng, chuẩn bị nội soi, sử dụng trong nhãn khoa.
  - Gây tê tiêm ngấm là tiêm thuốc dưới da để thuốc ngấm được vào tận cùng thần kinh (dung dịch 0,1 - 1%).
  - Gây tê dẫn truyền là tiêm thuốc vào cạnh đường dẫn truyền của thần kinh (gây tê thần kinh, gây tê ngoài màng cứng, gây tê tuỷ sống). Chỉ định khi phẫu thuật chi trên, trong sản phụ khoa, một số chứng đau.
  - Chỉ định khác: Chữa loạn nhịp tim ( xem bài thuốc chữa loạn nhịp)
- 1.9.2. Chống chỉ định:** rối loạn dẫn truyền cơ tim, dị ứng với thuốc

## 2. Các loại thuốc tê

### 2.1. Cocain

Là thuốc tê duy nhất có nguồn gốc thực vật, có nhiều ở Nam Mỹ. Thuốc gây nghiện nên nay rất ít dùng.

### 2.2. Procain (novocain)

Được tổng hợp 1905

- Là thuốc tê trong cấu trúc có đường nối ester, tan trong nước
  - Tác dụng gây tê kém cocain 4 lần, ít độc hơn 3 lần.
  - Không thấm qua niêm mạc, làm giãn mạch, hạ huyết áp (do phong toả hạch). Khi gây tê thường phối hợp với adrenalin để làm tăng thời gian gây tê.
  - Dùng gây tê dẫn truyền, dung dịch 1 - 2% ( $\leq 3\text{mg/kg}$ )
  - Độc tính: Thuốc dễ gây dị ứng, co giật rồi ức chế thần kinh trung ương
- Ống tiêm 1 - 2ml dung dịch 1 - 2%

### 2.3. Lidocain (xylocain)

Tổng hợp 1948, hiện nay dùng rất rộng rãi

- Là thuốc tê trong cấu trúc có đường nối amid, tan trong nước.
- Tác dụng mạnh hơn procain 3 lần, nhưng độc hơn 2 lần. Tác dụng nhanh và kéo dài, hai chất chuyển hóa trung gian (monoethylglycin xylidid và glycin xylidid) vẫn còn tác dụng. Trong điều trị, thường dùng cùng adrenalin để kéo dài thời gian tác dụng và giảm độc tính.
- Dùng gây tê bề mặt và gây tê dẫn truyền (dung dịch 1 - 2%)
- Độc tính
  - + Lo âu, vật vã, buồn nôn, nhức đầu, run, co giật và trầm cảm, ức chế thần kinh trung ương.

- + Thở nhanh, rồi khó thở, ngừng hô hấp.
  - + Tim đập nhanh, tăng huyết áp, sau đó là biểu hiện ức chế: tim đập chậm, hạ huyết áp.
- Ống tiêm 1ml dung dịch 1 - 2%

## 2.4. Bupivacain (marcain)

Dùng từ 1963

- Là thuốc tê trong cấu trúc có đường nối amid như lidocain.
- Khởi tê chậm (nồng độ đỉnh đạt sau 30 - 45 phút), thời gian tác dụng dài ( $t_{1/2}$  là 1,5 - 5,5 giờ). Dễ tan trong mỡ, chuyển hoá hoàn toàn ở gan và thải qua thận.
- Dùng gây tê từng lớp, phong bế thần kinh, phong bế đám rối thần kinh và gây tê tuỷ sống. Ống 4ml = 20mg, tiêm với liều 3ml.
- Gây tê vùng dùng dung dịch 0,25% - 0,5%. Liều tiêm từ vài ml - 20ml tùy bệnh nhân. Tổng liều 1 lần không quá 150 mg
- Độc tính: độc tính trên tim mạch mạnh hơn lidocain (loạn nhịp thất nặng, ức chế cơ tim). Thuốc tiêm bupivacain hydroclorid 0,25%, 0,5% và 0,75%

## 2.5. Ethyl clorid (kelene)

- Dung dịch không màu, sôi tại 12°C. Có tác dụng gây mê nhưng ức chế mạnh hô hấp và tuần hoàn nên không dùng. Do thuốc bốc hơi ở nhiệt độ thấp, làm lạnh rất nhanh vùng da được phun thuốc gây tác dụng tê mạnh nhưng ngắn.
- Chỉ định: Chích áp xe, mụn nhọt, đặc biệt hay dùng giảm đau trong chấn thương thể thao.
- Thuốc đựng trong lọ thủy tinh, có van kim loại để tiện sử dụng khi phun vào nơi cần tê.

## LƯỢNG GIÁ

1. Sự liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của thuốc tê?
2. Trình bày cơ chế tác dụng của thuốc tê.
3. Tác dụng và tác dụng không mong muốn của thuốc tê?
4. Tác dụng và áp dụng của một số thuốc tê hay dùng?

# THUỐC GIÃN CƠ TRUNG ƯƠNG

## (Sinh viên tự nghiên cứu)

Mục tiêu:

1. Trình bày cơ chế tác dụng và sự phân loại thuốc giãn cơ trung ương.
2. Trình bày được tác dụng và áp dụng điều trị của một số thuốc giãn cơ giới thiệu trong bài.

Các thuốc giãn cơ được chia 2 nhóm:

– Nhóm gây mềm cơ : dùng trong phẫu thuật hay đặt nội khí quản, là những thuốc có tác dụng phong tỏa bản vận động cơ vân (đọc bài thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương)

– Nhóm làm giảm trạng thái co cứng cơ được gọi là “ Thuốc giãn cơ trung ương”. Trong bài này chỉ trình bày về thuốc giãn cơ trung ương.

Các thuốc giãn cơ trung ương dùng để điều trị triệu chứng trong các trường hợp co cứng cơ, nguyên nhân do tổn thương thần kinh trung ương hoặc trong các bệnh xương khớp.

Thuốc làm giảm trương lực cơ, do tác dụng lên các trung tâm duy trì trương lực tại não giữa, hành tuỷ và tuỷ sống.

### 1. Cơ chế chung

– Thuốc có tác dụng ức chế *tạm thời* các phản xạ đơn và đa sinap tại các *noron trung gian* ở tuỷ sống và trên thần kinh trung ương.

- Tác dụng có thể xảy ra ở trước sinap do làm tăng hoặc giảm giải phóng chất trung gian hoá học, hoặc ở sau sinap do tranh chấp với chất dẫn truyền tại receptor.
- Liều điều trị, chỉ làm giãn cơ, không ức chế hoạt động thần kinh trung ương nên không gây ngủ.

## 2. Các thuốc

### 2.1. Thuốc tác dụng chủ yếu trên hệ thống lưới

#### 2.1.1. Dẫn xuất của ben zodiazepam

- Thuốc tác dụng thông qua hệ GABA trên thần kinh trung ương (xem bài thuốc bình thần). Trong nhóm này diazepam là thuốc duy nhất có tác dụng giãn cơ với liều chưa gây an thần và chưa gây ngủ.
- Dùng lâu gây thất điều, mơ màng, giảm tình dục. Tác dụng không mong muốn tăng theo liều. Vì vậy, nên bắt đầu dùng liều thấp.
- Một số dẫn xuất hay dùng:

**Diazepam (valium, seduxen):** uống 5mg/lần ngày 2 lần. Trong co thắt cơ cấp, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 10mg, nhắc lại sau 4 giờ nếu cần. Trẻ em liều tùy tuổi (tối đa 200mcg/kg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch).

Viên nén: 2mg, 5mg, 10mg

Ống tiêm 2ml = 10mg, 10ml = 50mg

Viên đạn: 5mg, 10mg

**Tetrazepam (myolastan):** chống co cơ, co cứng cơ cổ, uống 1/2 - 2 viên/ngày, trẻ em 4mg/kg/ngày.

Viên nén hay bọc 50mg

#### 2.1.2. Clorpromazin

- Thuốc có tác dụng đặc hiệu trên noron  $\gamma$ , ức chế cảm giác của thoi cơ, giảm phản xạ đơn sinap (phản xạ duỗi) (đọc lại sinh lý học)
- Tác dụng không mong muốn: an thần, hạ huyết áp tư thế đứng
- Chế phẩm:

**Clorproethazin:** người lớn uống 2 - 4 viên/ngày hoặc tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch chậm 25 - 50mg, có thể tiêm nhắc lại, tối đa  $\leq 125\text{mg/ngày}$ . Trẻ em uống 1/2 - 3 viên tùy tuổi hoặc tiêm

Viên nén hay bọc đường: 25 mg

Ống tiêm: 5ml = 25mg

Các thuốc gây an thần do tác dụng trên hệ thống lưới.

### 2.2. Thuốc tác dụng chủ yếu trên tủy sống

#### 2.2.1. Baclofen

- Tác dụng
  - + Thuốc có công thức gần giống GABA. Tác dụng kích thích các receptor  $GABA_B$  ở tủy sống và một phần trên tủy sống, theo cơ chế ức chế trước sinap.
  - + Thuốc còn có tác dụng giảm đau trên những bệnh nhân co cứng cơ (do ức chế giải phóng chất P ở tủy sống)
- Chỉ định : các chứng co thắt cơ do bệnh thần kinh ( xơ cứng rải rác, viêm tủy, tổn thương bó thấp....)
- Tác dụng không mong muốn: suy nhược, mệt mỏi, buồn nôn, rối loạn tiêu hoá, nhức đầu, mất ngủ.
- Uống 15mg/ngày chia 3 lần, tăng dần mỗi 3 ngày 5mg cho đến 30 - 90mg/ngày chia 3 lần.
- Viên nén: 10mg, 25mg

### 2.2.2. Các thuốc khác

- **Mephenesin (decontractil)**: người lớn uống 6 - 12 viên/ngày hoặc bôi ngày vài lần kèm sát nhẹ
- Viên bọc đường 250mg, thuốc bôi 10%
- **Carisoprodol (flexartal, carisoprol)**: người lớn uống ngày 3 lần mỗi lần 300mg (sau ăn). Trẻ em 125 - 250mg/lần, ngày 2 lần tùy tuổi.
- Viên nén: 125mg, 350mg
- **Methocarbamol (lumirelax, miolaxen, delaxin)**: viên 0,5g người lớn uống 4 - 6 viên/ngày

### 2.3. Thuốc tác dụng trực tiếp trên cơ

#### “Dantrolen”

- Là dẫn xuất của hydantoin nhưng không có tác dụng trên thần kinh trung ương. Thuốc giãn cơ là do cơ chế ngoại biên - tác dụng trực tiếp trên cơ.
- Tác dụng: thuốc ức chế giải phóng  $Ca^{++}$  ở túi lưới nội bào của sợi cơ vân, làm giảm tương tác actin - myosin, giảm trương lực cơ cơ. Liều điều trị không ảnh hưởng đến cơ tim và cơ trơn.
- Tác dụng không mong muốn có thể gặp ở thần kinh, tiêu hóa, sinh dục, gan. Lưu ý tác dụng gây buồn ngủ vì tác dụng này có thể kéo dài 2 ngày sau tiêm tĩnh mạch.
- Chỉ định : co cứng cơ trong bệnh xơ cứng rải rác, bại não, tổn thương tủy và hội chứng đột quỵ (Thuốc không có tác dụng với co cứng cơ trong bệnh thấp khớp, chấn thương cơ xương)
- Liều lượng: điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh
- Người lớn bắt đầu uống 25mg/ngày, tăng dần cách 4 - 7 ngày, trong khoảng 4 tuần tới 100mg/lần, ngày 4 lần cho đến khi đạt được tác dụng (tối đa  $\leq 400$ mg/ngày).
- Trẻ em liều gợi ý 0,5mg/kg/lần, ngày 2 lần, tăng dần tới 3mg/kg, ngày 4 lần (tối



đa ≤ 200mg/ngày)

Viên nang: 25mg, 50mg, 100mg

Lọ bột tiêm: 20mg (ít dùng vì dễ gây tác dụng không mong muốn)

## 2.4. Thuốc giãn cơ có nhiều điểm tác dụng

– Tác dụng: do thuốc tác dụng theo nhiều cơ chế nên các thuốc này có 3 tác dụng chính là giãn cơ vân, giãn mạch và giảm đau

– Chỉ định:

+ Co thắt cơ bệnh lý : tổn thương bó thóp, xơ vữa, tắc biến mạch máu não, bệnh tủy sống...

+ Tăng co thắt cơ kèm bệnh vận động : thoái hóa cột sống, thấp khớp, đau thắt lưng - cổ, bệnh xương khớp...

– Chế phẩm và cách dùng

+ **Tolperison (mydocalm)**: Viên bao: 50mg, 100mg; ống 1ml = 100mg

Người lớn uống liều 150 - 450mg/ngày, chia 3 lần. Tiêm bắp 100mg/ngày hay 200mg/ngày chia 2 lần.

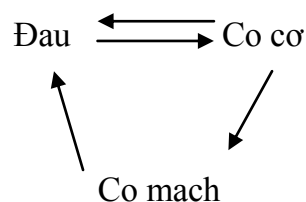
Trẻ em < 6 tuổi uống 5mg/kg/ngày chia 3 lần. Trẻ 6 -15 tuổi uống 2 - 4mg/kg/ngày

+ **Eperison (myonal)**: Tác dụng mạnh gấp 2 lần tolperison. Liều người lớn uống 150mg/ngày chia 3 lần. Viên bao :50mg.

## 3. Tiêu chuẩn chọn thuốc giãn cơ trong điều trị

Theo yêu cầu của điều trị, một thuốc giãn cơ tốt cần đạt được như sau:

- Làm giãn cơ đã bị co nhưng không làm quá yếu trương lực cơ.
- Không ức chế hoạt động của thần kinh trung ương, người dùng thuốc vẫn tỉnh táo.
- Không ảnh hưởng đến hệ thần kinh thực vật, không gây tụt huyết áp.
- Ít độc với gan, thận, hệ tạo máu.
- Có thêm tác dụng giảm đau thì càng tốt vì đau làm tăng co cơ và co cơ thì gây đau theo cơ chế sau



Co mạch gây thiếu oxy, làm ứ đọng chất chuyển hóa trung gian (acid lactic...) tại mô, làm giải phóng các chất gây đau (chất P, bradykinin...).

## LUỢNG GIÁ

1. Cơ chế tác dụng và sự phân loại của thuốc giãn cơ trung ương ?
2. Tác dụng và chỉ định của một số thuốc giãn cơ trung ương giới thiệu trong bài?

# THUỐC NGỦ - RƯỢU

Mục tiêu:

1. Trình bày sự liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của dẫn xuất acid barbituric.
2. Trình bày tác dụng, phân loại thuốc ngủ barbiturat? Liều lượng dùng của phenobarbital và thiopental.
3. Trình bày triệu chứng ngộ độc của phenobarbital và phương pháp điều trị.
2. Trình bày tác dụng, ứng dụng và tác dụng không mong muốn của rượu, buspiron và zolpidem.

## 1. Thuốc ngủ

– Thuốc ngủ là những thuốc ức chế thần kinh trung ương, tạo giấc ngủ gần giống giấc ngủ sinh lý. Với liều thấp, thuốc có tác dụng an thần, liều cao có thể gây mê và liều cao hơn nữa sẽ gây ngộ độc và chết.

An thần  $\leftrightarrow$  ngủ  $\leftrightarrow$  mê  $\rightarrow$  chết

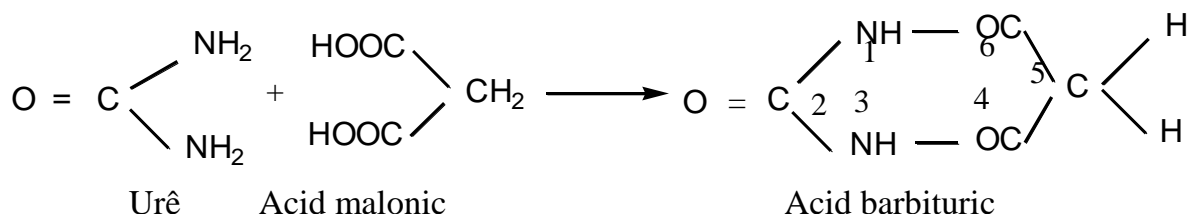
– Chỉ định:

- + Chóng mắt ngủ
- + Làm giảm trạng thái căng thẳng thần kinh
- + Dùng cùng thuốc giảm đau và thuốc mê.

– Hiện nay, hay dùng loại an thần - gây ngủ dẫn xuất bezodiazepin vì ít tác dụng không mong muốn và ít gây quen thuốc.

### 1.1. Barbiturat

Acid barbituric được tạo thành từ acid malonic và urê



Acid barbituric là acid mạnh, dễ bị phân ly nên chưa khuếch tán được qua màng sinh học, chưa vào thần kinh trung ương và chưa có tác dụng dược lý.

Muốn có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, cần thay H ở C<sub>5</sub> để được các barbiturat. Thay H ở N<sub>1</sub> và N<sub>3</sub> bằng gốc metyl hoặc thay O ở C<sub>2</sub> bằng S để được các thiobarbiturat.

Barbiturat là acid yếu, ít phân ly, phần không phân ly tan trong lipid và khuếch tán qua màng sinh học để cho tác dụng.

### 1.1.1. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Khi thay đổi cấu trúc, sẽ ảnh hưởng tới dược động học của thuốc, do đó cường độ tác dụng của thuốc cũng thay đổi, cụ thể:

- Tác dụng gây ngủ sẽ rất yếu khi chỉ thay thế một H ở C<sub>5</sub>
- Nếu thay hai H ở C<sub>5</sub> bằng các chuỗi R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> tác dụng gây ngủ sẽ tăng. Tác dụng sẽ mạnh hơn khi R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> là chuỗi nhánh hoặc gốc carbua hydro vòng hoặc chưa no.
- Thay một H ở C<sub>5</sub> bằng một gốc phenyl (- C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), sẽ được phenobarbital có tác dụng chống co giật. Nếu thay cả hai H bằng gốc phenyl thì tác dụng gây ngủ mất.
- Thay O ở C<sub>2</sub> bằng S được thiobarbiturat (thiopental) có tác dụng gây mê nhanh và ngắn
- Thay H ở N<sub>1</sub> hoặc N<sub>3</sub> bằng gốc metyl ta có barbiturat tan mạnh trong lipid, ức chế thần kinh trung ương mạnh và ngắn

### 1.1.2. Tác dụng dược lý

#### – Trên thần kinh

+ Ức chế thần kinh trung ương. Tùy liều dùng, cách dùng (uống hay tiêm) sẽ được tác dụng an thần, gây ngủ hoặc gây mê.

+ Tạo ra giấc ngủ gần giống giấc ngủ sinh lý (giấc ngủ sóng chậm): trên điện não đồ xuất hiện sóng δ tần số 4 - 8/giây, biên độ 20 - 200 microvon. Thuốc tạo cho giấc ngủ đến nhanh (tác dụng sau uống 30 phút).

+ Làm dịu phản ứng tâm thần gây nên do cơn đau (được phối hợp với thuốc giảm đau)

+ Liều gây mê ức chế tuỷ sống, làm giảm phản xạ đa sinap và đơn sinap. Liều cao làm giảm áp lực dịch não tuỷ.

\* Cơ chế: nhiều tác giả cho rằng thuốc tăng cường và/hoặc bắt chước tác dụng của acid gama amino butyric (GABA). Điều này giải thích thuốc có điểm tương đồng với dẫn xuất benzodiazepin.

– **Trên hô hấp**

+ Ức chế trực tiếp trung tâm hô hấp ở hành não, làm giảm biên độ và tần số nhịp thở. Liều cao huỷ hoại trung tâm hô hấp, làm giảm đáp ứng với CO<sub>2</sub>, có thể gây nhịp thở Cheyne - Stockes.

+ Chế phẩm thuốc phiện làm tăng độc tính của thuốc trên hô hấp.

– **Trên tuần hoàn:** liều gây mê làm giảm lưu lượng tim và hạ huyết áp. Liều độc ức chế tim.

**1.1.3. Dược động học**

– Hấp thu nhanh, hoàn toàn qua ống tiêu hoá (trừ thiobarbiturat, hexobarbital). Thuốc hấp thu tốt khi đặt vào trực tràng.

– Các barbiturat gắn vào protein huyết tương theo tỷ lệ khác nhau (phenobarbital 20%, secobarbital 45%). Thiobarbiturat dễ gắn vào mô mỡ. Thay đổi pH máu sẽ ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc (pH máu tăng làm giảm tác dụng dược lý của thuốc và ngược lại).

– Thuốc chuyển hoá qua gan tạo chất chuyển hoá mất tác dụng. Thải trừ chủ yếu qua thận, một phần qua nước bọt, rau thai và sữa

**1.1.4. Phân loại các dẫn xuất**

Dựa theo cường độ tác dụng các barbiturat được chia 4 loại:

– **Loại tác dụng bền (8 - 12 giờ) :**

+ **Barbital (veronal):** điều trị mất ngủ và khó ngủ. Người lớn uống 0,3g trước ngủ tối 30 phút. Tối đa 0,5g/lần, 1,5g/ngày. Viên nén: 0,3g, 0,5g

+ **Phenobarbital** (luminal, gardenal)

• Là thuốc chống co giật trong nhóm, song tác dụng không chọn lọc vì thuốc hạn chế cơn động kinh lan tỏa và làm tăng ngưỡng động kinh. Vì vậy, thuốc được chỉ định trong:

Động kinh cơn lớn, động kinh giật cơ, động kinh cục bộ

Phòng co giật do sốt cao tái phát ở trẻ em

Vàng da sơ sinh

• Tác dụng không mong muốn:

Gây buồn ngủ

Máu: xuất hiện hồng cầu khổng lồ trong máu ngoại vi

Thần kinh: rung giật nhãn cầu, mất điều hòa động tác, kích thích, lú lẫn...

Da: dị ứng, hiếm gặp hội chứng Lyell

Rối loạn chuyển hóa porphyrin...

- Cách dùng:

Dùng đường uống, tiêm bắp sâu và tĩnh mạch. Tiêm dưới da ít dùng vì gây kích ứng mô. Tiêm tĩnh mạch dành cho cấp cứu trạng thái co giật, song tác dụng cũng hạn chế (thuốc được lựa chọn là diazepam và lorazepam).

Tiêm tĩnh mạch phải dùng trong nội trú, theo dõi sát bệnh nhân, tốc độ tiêm chậm không quá 60mg/phút.

- Liều lượng khi dùng đường uống:

Chống co giật: người lớn uống 60 - 250mg, ngày 1 lần hay chia nhỏ. Trẻ em uống 1 - 6 mg/kg/ngày, 1 lần hay chia nhỏ.

An thần: người lớn 30 - 120mg/ngày chia 2 - 3 lần. Trẻ em 2mg/kg, ngày 3 lần (dùng ban ngày)

Gây ngủ: Uống trước ngủ 30 phút, người lớn 100 - 300mg/ngày/lần hoặc tiêm bắp liều tương tự (< 2 tuần).

- Liều lượng khi dùng đường tiêm (tiêm bắp sâu hay tiêm tĩnh mạch):

Chống co giật: người lớn 100 - 300mg/lần, lặp lại nếu cần (tổng < 600mg/ngày). Trẻ em liều ban đầu 10 - 20mg/kg/lần, duy trì 1 - 6mg/kg/ngày.

Điều trị động kinh: người lớn 10- 20mg/kg, lặp lại nếu cần. Trẻ em 15 - 20mg/kg cách 10 - 15 phút (tiêm tĩnh mạch chậm)

An thần trước phẫu thuật: trẻ em 1 - 3mg/kg

Chống tăng bilirubin máu: trẻ em uống hay tiêm bắp 5 - 10mg/kg/ngày, dùng trong vài ngày đầu

Viên nén: 10mg, 100mg

Dung dịch uống 15mg/5ml

Ống tiêm 1ml = 200mg, 2ml = 200mg

*Hiện nay, ít dùng phenobarbital để chống co giật cho trẻ vì thuốc gây trạng thái li bì ở trẻ, khó theo dõi các biến chứng đặc biệt là hô hấp.*

+ **Butobarbital (soneryl)**: điều trị mất ngủ do các nguyên nhân. Người lớn uống 100 - 200mg trước ngủ tối. Viên nén: 100mg

– **Loại tác dụng trung bình (4 - 8 giờ)**

+ **Amobarbital (amytal)**: điều trị mất ngủ, người lớn uống 0,1 - 0,2g vào trước lúc ngủ tối hoặc tiêm bắp 5 - 10ml. .

+ **Pentobarbital (nembutal)**:

Gây ngủ: Người lớn uống 100mg

An thần: Người lớn uống 30mg/lần, ngày 2 - 3 lần.

Viên nén: 30mg, 100mg

+ **Cyclobarbitol (phanodorm)**: Gây ngủ người lớn uống 0,1 - 0,2g trước ngủ tối 30 phút. Viên nén: 0,2g

**– Loại tác dụng ngắn (1- 3 giờ)**

+ **Hexobarbital (evipan):** Nay thường dùng trong nghiên cứu

**– Loại tác dụng rất ngắn (1/2 - 1 giờ):**

**Thiopental** (nesdonal, pentothal)

Là thuốc gây mê đường tĩnh mạch, không có tác dụng giảm đau. Tác dụng mê xảy ra sau khoảng 30 - 40 giây (nếu dùng một liều nhỏ sẽ tỉnh sau 30 phút, nếu tiêm nhiều lần, thời gian mê sẽ kéo dài do thuốc tích lũy).

Dùng khởi mê hoặc gây mê thời gian ngắn (có hay không dùng thuốc giãn cơ)

Liều lượng tùy thuộc vào đáp ứng của mỗi người bệnh: Tiêm tĩnh mạch 2 - 3ml dung dịch 2,5% với tốc độ 1ml/10 giây, trong 30 giây đến 1 phút nếu người bệnh còn phản ứng, tiếp tục dùng liều bổ xung (nhỏ hơn) cho đến khi đạt được mê mong muốn thì ngừng. Đa số người bệnh đáp ứng ở liều  $\leq 0,5g$ , tối đa  $\leq 1g$ . Liều cho trẻ em tương tự người lớn

Lọ hoặc ống: 0,5g, 1g bột đông khô kèm nước cất vô khuẩn. Hoà thành dung dịch 2,5% trước khi dùng

**1.1.5. Độc tính**

Trong phần này chỉ đề cập đến độc tính của phenobarbital, một thuốc còn dùng nhiều trên lâm sàng (các thuốc còn lại rất ít dùng)

**1.1.5.1. Ngộ độc tính cấp phenobarbital**

Xảy ra khi dùng liều gấp 5 - 10 lần liều ngủ. Nguyên nhân thường do người bệnh cố tình dùng liều cao để tự tử. Tử vong có thể xảy ra khi nồng độ thuốc trong máu là  $> 80mcg/ml$

**– Triệu chứng**

+ Buồn ngủ, mất dần phản xạ. Ngộ độc nặng có thể mất hết phản xạ gân xương, kể cả phản xạ giác mạc

+ Đồng tử giãn

+ Giãn mạch da, thân nhiệt hạ rõ

+ Rối loạn hô hấp biểu hiện nhịp thở chậm, nông, giảm lưu lượng hô hấp. Giảm huyết áp, trụy tim mạch.....

+ Cuối cùng, người bệnh hôn mê và chết do liệt hô hấp, trụy tim mạch, phù não, suy thận cấp.

**– Điều trị**

Người bệnh phải được điều trị và theo dõi tại khoa cấp cứu, cụ thể:

+ Quan trọng nhất là đảm bảo lưu thông đường thở, nếu cần cho thở oxy, hô hấp nhân tạo hoặc đặt nội khí quản...

+ Rửa dạ dày bằng dung dịch  $KMnO_4$  0,1% và chỉ nên làm khi thuốc mới được uống (trong vòng 4 giờ), chú ý không để người bệnh hít vào phổi các chất chứa trong

dạ dày.

- + Dùng nhiều liều than hoạt đưa vào dạ dày qua ống thông đường mũi. Than hoạt làm tăng thải thuốc và rút ngắn thời gian hôn mê của người bệnh (là phương pháp thường áp dụng)

- + Kiểm hóa nước tiểu (truyền tĩnh mạch dung dịch natri bicarbonat 0,14% 0,5 - 1lit) để tăng đào thải thuốc nếu người bệnh có chức năng thận bình thường

- + Nếu ngộ độc nặng, vô niệu hay có sốc phải thẩm phân phúc mạc hay lọc thận nhân tạo

- + Ngoài ra phải chú ý tới chống bội nhiễm, công tác hộ lý và chăm sóc đặc biệt ở người bệnh hôn mê .

#### **1.1.5.2. Ngộ độc mạn tính**

Dùng barbiturat lâu dài có thể gây quen thuốc hoặc nghiện thuốc. Nếu nghiện khi cai có biểu hiện co giật giống như mê sảng

#### **1.1.6. Tương tác thuốc**

- Barbiturat gây cảm ứng mạnh microsom gan, do đó làm giảm tác dụng của những thuốc chuyển hoá qua microsom gan khi dùng phối hợp như: estrogen, griseofulvin, cortison, corticoid, dẫn xuất cumarin, aminazin, diazepam...

- Rượu etylic, reserpin, aminazin, haloperidol, thuốc chống đái đường, thuốc ức chế microsom gan (cimetidin, cloramphenicol...) sẽ làm kéo dài giấc ngủ barbiturat.

### **1.2. Dẫn xuất benzodiazepin**

Được tổng hợp từ 1956, ngày nay ưa dùng loại này. Benzodiazepin có tác dụng an thần, giải lo, làm dễ ngủ, giãn cơ và chống co giật (xem bài thuốc bình thần - an thần thứ yếu).

## **2. Rượu**

### **2.1. Rượu ethylic (ethanol)**

#### **2.1.1. Tác dụng**

- **Trên thần kinh trung ương:** ức chế thần kinh trung ương, tác dụng này phụ thuộc vào nồng độ rượu trong máu:

- Nồng độ thấp tác dụng an thần, giảm lo âu.

- Nồng độ cao hơn gây rối loạn tâm thần, mất điều hòa, không tự chủ, rối loạn lời nói, nôn, tâm thần nhảm lẫn..

- Nồng độ quá cao có thể gây hôn mê, ức chế hô hấp, nguy hiểm đến tính mạng.

- **Tại chỗ:** bôi ngoài da có tác dụng sát khuẩn (rượu 70° )

- **Trên tim mạch:** dùng rượu mạnh trong thời gian dài có thể gây giãn cơ tim, phì đại tâm thất và xơ hoá.

– **Trên tiêu hoá**

+ Rượu < 10° làm tăng tiết dịch vị (nhiều acid, ít pepsin), tăng nhu động ruột, tăng khả năng hấp thu thức ăn ở niêm mạc ruột.

+ Rượu mạnh gây nôn, viêm niêm mạc dạ dày, co thắt hạ vị, làm giảm sự hấp thu một số thuốc qua ruột.

– **Thân nhiệt:** ức chế trung tâm vận mạch, giãn mạch da, thân nhiệt hạ nên gặp lạnh có thể bị chết cứng.

**2.1.2. Dược động học**

– Sau uống 30 phút đạt nồng độ cao trong máu. Thức ăn làm giảm hấp thu.

– Phân phối nhanh vào các tổ chức và dịch của cơ thể, qua được rau thai. Nồng độ trong tổ chức tương đương nồng độ trong máu.

– Trên 90% rượu bị oxy hoá ở gan. Rượu gây cảm ứng microsom gan, làm tăng chuyển hoá của chính nó ( đây là lý do gây nghiện rượu) và một số thuốc được chuyển hóa qua.

**2.1.3. Ngộ độc rượu**

**2.1.3.1. Ngộ độc rượu mạn tính**

– **Nghiện rượu gây tổn thương một số cơ quan:**

+ Xơ gan, viêm gan nhiễm mỡ

+ Viêm dạ dày, tiêu chảy (do tổn thương niêm mạc ruột non)

+ Viêm dây thần kinh, rối loạn tâm thần, giảm khả năng làm việc trí óc, mê sảng (nghiện nặng).

+ Uống rượu mạnh và kéo dài cơ tim dễ bị tổn thương và xơ hoá, 5% người nghiện bị tăng huyết áp.

+ Ảnh hưởng tới hệ thống miễn dịch nên người nghiện dễ mắc các bệnh nhiễm khuẩn như viêm phổi, lao...

– **Điều trị:**

+ Điều trị căn bản trạng thái nhiễm độc rượu mạn tính:

• Phương pháp gây ghét sợ: có thể dùng disulfiram để hỗ trợ chữa nghiện rượu.

Người nghiện chỉ được uống disulfiram sau khi đã nghỉ uống rượu 12 giờ

Cơ chế: bình thường acetaldehyd được tạo ra do sự bị oxy hoá ban đầu rượu nhờ alcoldehydrogenase ở gan, chất này không tích lũy do trong mô vì bị oxy hoá ngay nhờ aldehydehydrogenase và mất tác dụng. Disulpiram ức chế alcoldehydrogenase, gây tăng nồng độ acetaldehyd trong máu gấp 5 – 10 lần người không dùng disulfiram nên gây ngộ độc.

Người nghiện khi dùng disulfiram nếu uống rượu, sau 5 – 10 phút sẽ thấy: nhức đầu, khó thở, buồn nôn, khát, đau ngực, hạ huyết áp... làm cho người nghiện sợ rượu. Các biểu hiện trên kéo dài 30 phút đến vài giờ (chỉ cần uống 7ml rượu có thể gây hội chứng nhẹ)



Liều dùng: uống 250 - 500mg/ngày, trong 1 - 2 tuần, sau chuyển sang liều duy trì 125mg/ngày. Tiếp tục dùng lâu dài cho đến khi tạo được cơ sở để kiểm chế lâu dài.

Viên nén: 250mg, 500mg

Disulpiram là chất không độc, song làm thay đổi rõ chuyển hóa trung gian của rượu, làm nồng độ acetaldehyd gấp 5 – 10 lần bình thường nên không được tự ý dùng (phương pháp này chỉ chọn lọc với người có ý chí cao và có chỉ định của bác sỹ).

- Các biện pháp tâm lý xã hội ( có sự tham gia của gia đình và xã hội)

- + Khẩn trương điều trị các trạng thái nhiễm độc rượu cấp tính

#### **2.1.3.2. Điều trị ngộ độc cấp tính**

- Rửa dạ dày nếu mới bị ngộ độc
- Đảm bảo lưu thông đường thở
- Truyền glucose để chống hạ đường máu và tránh tăng ceton máu
- Bệnh nhân nôn nhiều có thể dùng thêm kali (nếu thận bình thường)
- Vitamin nhóm B<sub>1</sub>, vitamin B<sub>6</sub> để làm giảm nhẹ các tổn thương thần kinh do rượu gây ra

#### **2.1.4. Ứng dụng**

- Sát khuẩn ngoài da
- Khai vị, làm tăng cân

#### **2.1.5. Tương tác**

- Thuốc an thần, thuốc ngủ, chống co giật, thuốc giảm đau loại morphin làm tăng tác dụng của rượu trên thần kinh trung ương.
- Rượu làm tăng tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hoá của các thuốc hạ sốt - giảm đau - chống viêm.
- Làm giảm hiệu quả điều trị của một số thuốc cũng chuyển hoá qua microsom gan do cảm ứng enzym.
- Do giãn mạch ngoại vi, nên uống cùng thuốc hạ huyết áp, có thể gây tụt huyết áp đột ngột quá mức.
- Rượu làm tăng tính thấm của kháng sinh aminosid, thuốc chống giun sán qua đường tiêu hoá.

**2.2. Methanol (rượu methylic):** Độc, chỉ dùng trong công nghiệp, cấm dùng trong điều trị

**2.3. Ethylen glycol:** Dùng trong công nghiệp cấm dùng trong Y tế. Khi ngộ độc gây nhiễm toan chuyển hóa và suy thận.

### **3. Thuốc mới**

### **\* Buspiron (buspar)**

– Tác dụng: làm giảm lo âu đột ngột (thể nhẹ), không tác dụng với thể nặng (ám ảnh, hoảng loạn). Thuốc không gây ngủ, không giãn cơ và không chống co giật. t/2 khoảng 2 - 4 giờ.

– Tác dụng không mong muốn: gây mệt mỏi, chóng mặt, mất ngủ, buồn nôn, đau đầu, sợ hãi...

– Chỉ định: điều trị các thể lo âu

– Liều lượng: uống lúc đầu 2,5mg/lần, ngày 3 lần. Sau tăng dần 2 - 3 ngày thêm 5mg cho đến liều 30mg/ngày. Liều duy trì 15 - 20mg/ngày

Viên nén: 5mg, 10mg

### **\* Zolpidem (stilnox)**

– Tác dụng: thuốc có tác dụng an thần và giảm đau, tác dụng giãn cơ và chống co giật kém.

– Tác dụng không mong muốn: lơ mơ, chóng mặt, dùng kéo dài có thể gây lú lẫn, rối loạn trí nhớ, song thị, ngủ gà, rối loạn tiêu hoá...

– Chỉ định: mất ngủ tạm thời, mất ngủ ngắn

– Liều lượng: người lớn: uống 10mg trước ngủ tối (khi đói), tối đa 20mg/ngày, Người cao tuổi dùng liều 5mg/ngày, tối đa 10mg/ngày. Một đợt từ 2 - 5 ngày.

Viên nén: 5mg, 10mg

## **LƯƠNG GIÁ**

1. Trình bày cấu trúc, sự liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của dẫn xuất acid barbituric.
2. Trình bày tác dụng dược lý của các barbiturat
3. Triệu chứng ngộ độc phenobarbital và cách điều trị.
4. Tác dụng của rượu ethylic.
5. Triệu chứng ngộ độc rượu và cách điều trị.
6. Tác dụng và áp dụng của zolpidem và buspiron

# THUỐC GIẢM ĐAU VÀ GÂY NGỦ

Mục tiêu:

1. Trình bày được tác dụng, dược động học, áp dụng điều trị và độc tính của morphin.
2. Trình bày được tác dụng, áp dụng điều trị của một số opiat dùng trong lâm sàng.

## 1. Đại cương

- Thuốc giảm đau được chia làm 2 loại:
    - + Thuốc giảm đau gây ngủ (tác dụng lên hệ thần kinh trung ương)
    - + Thuốc hạ sốt - giảm đau - chống viêm ( giảm đau ngoại biên),
  - Thuốc giảm đau gây ngủ (thuốc giảm đau loại morphin) có chung một đặc tính là dễ gây nghiện và được quản lý theo qui chế thuốc gây nghiện. Các thuốc trong nhóm gồm:
    - + Alcaloid của thuốc phiện (**morphin**)
    - + Các opiat: là các chất bán tổng hợp hoặc tổng hợp, có tác dụng tương tự morphin.
- Morphin có tác dụng chọn lọc với tế bào thần kinh trung ương, đặc biệt là vỏ não. Thuốc ức chế một số trung tâm (trung tâm đau, trung tâm hô hấp, trung tâm ho), trong khi lại kích thích một số trung tâm ( trung tâm dây III gây co đồng tử, trung tâm nôn gây nôn... )

## 2. Alcaloid của thuốc phiện

- Trong nhựa khô của quả cây thuốc phiện có chứa khoảng 25 alcaloid, trong đó morphin chiếm 10%, codein 0,5%, narcetin 0,3%, thebain 0,2%, papaverin 0,8%...
- Dựa vào cấu trúc hoá học các alcaloid của thuốc phiện được chia làm 2 loại
  - + Loại có tác dụng ưu tiên trên thần kinh trung ương.
  - + Loại có tác dụng làm giãn cơ trơn (mạch vành, tiểu động mạch của tim, phổi, não, sợi cơ trơn của phế quản, ruột, đường mật và niệu quản).

## 2.1. Morphin

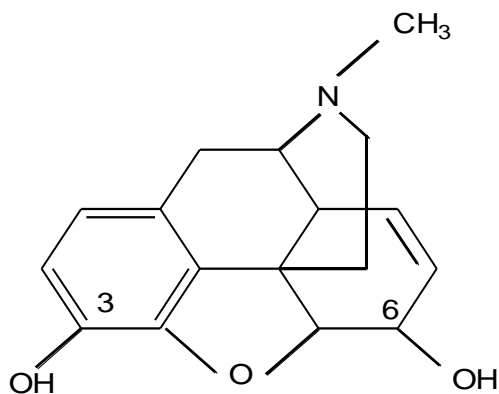
### 2.1.1. Receptor của morphin (và các opiat)

– Cuối năm 1973 đã tìm thấy receptor đặc hiệu của morphin. Các receptor này nằm chủ yếu ở não và tủy sống của động vật có xương sống. Trong não receptor tập trung ở hệ viền, vùng dưới đồi, đồi não, nhân đuôi. Receptor còn tập trung ở trục thần kinh, mô thần kinh chi phối ruột (đám rối auerbach, hồi tràng)

- Receptor của morphin và opiat có nhiều loại, mỗi loại có chức phận riêng
  - + Receptor mu ( $\mu$ ) quyết định tác dụng trên thần kinh trung ương.
  - + Receptor delta ( $\delta$ ) tham gia vào tác dụng giảm đau.
  - + Receptor kappa ( $\kappa$ ) tác dụng giảm đau và ức chế hô hấp kém  $\mu$ , tác dụng an thần mạnh, kiểm soát quá trình xúc cảm.
  - + Receptor sigma ( $\Sigma$ ) gây rối loạn thần kinh thực vật, ảo giác

### 2.1.2. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Công thức



Qua nghiên cứu, đã tìm ra hai nhóm có ảnh hưởng nhiều đến tác dụng của morphin:

- Nhóm phenol ở vị trí  $C_3$  : nếu alkyl hoá nhóm này thì tác dụng giảm đau, gây nghiện giảm đi, như codein (metylmorphin). Nếu nhóm này bị hoá ester thì tác dụng của morphin sẽ tăng cường, như acetylmorphin (acetyl hoá).
- Nhóm rượu ở vị trí  $C_6$ : nếu nhóm này bị khử H để cho nhóm ceton như hydromorphin hoặc bị hoá ether, hoá ester thì tác dụng giảm đau và độc tính của morphin tăng lên, nhưng thời gian tác dụng giảm đi.
- Nếu cả 2 nhóm phenol và rượu đều bị acetyl hoá thì tác dụng giảm đau, gây

nghiện sẽ tăng mạnh, ví dụ heroin (diacetylmorphin) - là chất ma túy mạnh.

### **2.1.3. Tác dụng**

#### **2.1.3.1. Trên thần kinh trung ương**

Với liều điều trị morphin có các tác dụng sau:

##### **– Giảm đau**

+ Thuốc có tác dụng giảm đau mạnh do làm tăng ngưỡng nhận cảm giác đau và giảm đáp ứng phản xạ với đau.

+ Làm giảm đau ở các phủ tạng (thuốc CVPS không có tác dụng này).

+ Tác dụng giảm đau chọn lọc vì khi dùng thuốc, những trung tâm ở vỏ não vẫn hoạt động bình thường, mà cảm giác đau của bệnh nhân đã mất. Khác với thuốc ngủ, khi tất cả các trung tâm ở vỏ não bị ức chế (người bệnh ngủ) mới hết cảm giác đau.

+ Tác dụng giảm đau của morphin tăng khi dùng cùng thuốc an thần. Morphine làm tăng tác dụng của thuốc tê.

##### **– Gây ngủ**

+ Liều điều trị gây ngủ. Liều cao có thể gây mê và làm mất tri giác.

+ Liều thấp (1 - 3mg) gây hưng phấn, làm mất ngủ, nôn, phản xạ tủy tăng...

– **Gây sang khoái:** liều điều trị, morphin làm thay đổi tư thế, tăng trí tưởng tượng : mất cảm giác buồn rầu, sợ hãi, nhìn màu sắc thấy đẹp, nghe tiếng động thấy dễ chịu, mất cảm giác đói.

##### **– Trên hô hấp**

+ Liều điều trị thuốc ức chế trung tâm hô hấp ở hành não, làm giảm tần số và biên độ hô hấp (do làm giảm đáp ứng của trung tâm hô hấp với CO<sub>2</sub>) . Liều cao làm huỷ hoại trung tâm hô hấp.

+ Ở trẻ mới đẻ và trẻ còn bú, trung tâm hô hấp rất nhạy cảm với morphin và các dẫn xuất của morphin. Morphine qua được rau thai nên cấm dùng morphin và opiat cho phụ nữ có thai và trẻ em.

+ Morphine ức chế trung tâm ho nhưng không mạnh bằng các thuốc khác (codein, pholcodin, ...).

##### **– Các tác dụng khác**

+ Gây nôn do kích thích trực tiếp trung tâm nôn ở sán não thất 4. Gây giảm thân nhiệt do làm mất thăng bằng cơ chế điều nhiệt.

+ Tăng thải ADH làm giảm lượng nước tiểu. Ức chế giải phóng ACTH, TSH, FSH, LH...

+ Gây co đồng tử.

#### **2.1.3.2. Tác dụng ngoại biên**

– **Trên tuần hoàn:** liều cao làm hạ huyết áp, nhưng liều điều trị ít ảnh hưởng nên vẫn dùng để giảm đau khi nhồi máu cơ tim ở người suy tim.

– **Trên cơ trơn**

+ Làm giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch tiêu hoá, co cơ vòng (môn vị, hậu môn, cơ thắt hồi manh tràng, cơ thắt oddi). Morphin tăng hấp thu nước qua thành ruột gây táo bón.

+ Làm co cơ vòng bàng quang gây bí đái, làm xuất hiện cơn hen ở người hen do co thắt cơ trơn khí quản.

– **Bài tiết:** làm giảm tiết dịch, giảm tiết niệu và tăng tiết mồ hôi

– **Trên chuyển hoá:** làm giảm oxy hoá, giảm dự trữ kiềm, gây tích lũy acid trong máu: người nghiện mất phù, móng tay và môi thâm tím.

**2.1.4. Dược động học**

– Hấp thu dễ qua niêm mạc tiêu hoá (chủ yếu ở tá tràng), hấp thu qua niêm mạc trực tràng (có dạng thuốc đặt hậu môn). Hấp thu nhanh khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp và thâm nhập tốt vào tuỷ sống sau khi tiêm ngoài màng cứng hoặc trong màng cứng.

– Trong máu khoảng 1/3 morphin gắn với protein, nhưng chỉ có một lượng nhỏ qua được hàng rào máu não (vì thuốc ít tan trong lipid hơn các opiat khác).

– Liên hợp với acid glucuronic tạo ra các sản phẩm là morphin - 3 - glucuronid mất tác dụng và morphin - 6 - glucuronid có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin và có thể tích lũy nếu dùng lâu. t/2 của morphin là 2 - 3 giờ.

– Trên 90% thải trừ qua thận ở dạng không còn hoạt tính, phần nhỏ thải qua sữa. Morphin có chu kỳ gan ruột do đó thời gian tác dụng bị kéo dài. Ở trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non thuốc thải trừ chậm: t/2 ở trẻ đẻ non là 6 - 30 giờ.

**2.1.5. Tác dụng không mong muốn**

– Thường gặp: buồn nôn, nôn (20%), táo bón, bí đái, ức chế thần kinh, co đồng tử...

– Ít gặp: ức chế hô hấp, bồn chồn, yếu cơ, ngứa, co thắt túi mật, co thắt phế quản và bàng quang.

**2.1.6. Chỉ định**

– Giảm đau: dùng trong những cơn đau dữ dội, cấp tính hoặc đau không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác như đau sau chấn thương, đau sau phẫu thuật, đau ở thời kỳ cuối của bệnh ung thư...

– Phù phổi cấp thể nhẹ và vừa

– Tiền mê

– Chống đi lỏng (thường dùng chế phẩm của thuốc phiện)

**2.1.7. Chống chỉ định**

+ Trẻ em dưới 5 tuổi

+ Suy hô hấp

+ Triệu chứng đau bụng cấp không rõ nguyên nhân

+ Suy gan nặng, bệnh thận

- + Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội sọ
- + Hen phế quản
- + Phù phổi cấp thể nặng
- + Ngộ độc rượu, barbiturat, CO và những chất ức chế hô hấp khác.

#### **2.1.8. Liều lượng**

Người lớn tiêm dưới da 10mg/ngày hoặc uống ngày 2 lần mỗi lần 10mg. Liều tối đa 20mg/lần, 50mg/ngày.

Trẻ em > 5 tuổi tiêm dưới da 1/5 – 1 ống/ngày.

Ống 1ml = 10mg

Viên nén hay bọc 10mg

#### **2.1.9. Tương tác thuốc**

- Không phối hợp morphin với thuốc ức chế MAO, vì có thể gây trụy mạch, tăng thân nhiệt, hôn mê và tử vong. Morphin chỉ được dùng sau khi đã ngừng thuốc ức chế MAO ít nhất 15 ngày.
- Rượu làm tăng tác dụng an thần của morphin.
- Các thuốc chống trầm cảm cấu trúc 3 vòng, thuốc kháng H<sub>1</sub> kinh điển, barbiturat, benzodiazepin, clonidin làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của morphin

#### **2.1.10. Độc tính**

##### **– Ngộ độc tính cấp**

##### **+ Triệu chứng**

Xuất hiện nhanh với biểu hiện: nặng đầu, chóng mặt, miệng khô, mạch nhanh và mạnh, nôn. Sau ngủ ngày càng sâu, đồng tử co nhỏ như đầu đinh ghim, không phản ứng với ánh sáng, thở chậm (2 - 4 nhịp/phút), nhịp thở Cheyne - stokes. Cuối cùng ngạt thở, mồ hôi nhễ nhại, mặt tím xanh, đồng tử giãn và tử vong trong trạng thái trụy tim mạch. Nếu hôn mê dài có thể chết vì bệnh viêm phổi.

Liều gây chết là 0,1 - 0,15g (tùy vào mỗi cá thể, với người nghiện thì liều độc sẽ cao hơn)

##### **+ Điều trị**

Đảm bảo thông khí: hô hấp nhân tạo, thở oxy. Truyền dịch để nâng huyết áp. Người bệnh hôn mê phải cho thở máy.

Giải độc đặc hiệu bằng naloxon tiêm tĩnh mạch 0,4mg/lần cách 2 - 3 phút một lần, tiêm 4 lần, sau đó chuyển tiêm bắp, tổng liều 10 - 20mg/ngày. Trong cấp cứu ngộ độc cấp morphin nên dùng naloxon qua đường tĩnh mạch liên tục để phòng suy hô hấp trở lại vì naloxon có thời gian bán thải ngắn.

##### **– Độc tính mạn**

##### **+ Triệu chứng**

Rối loạn về tâm lý: nói dối, lừa dối, ít chú ý vệ sinh thân thể.

Thực thể: táo bón, co đồng tử, thiếu máu, chán ăn nên sút cân, mất ngủ, già trước tuổi, run. Khả năng chống nhiễm khuẩn kém, dễ chết vì bệnh truyền nhiễm.

Người nghiện luôn “đói morphin” biểu hiện bằng tăng liều rõ. Khi ngừng dùng thuốc, xuất hiện các triệu chứng gọi là “hội chứng cai”, cụ thể:

Sau 8 - 12 giờ: ngáp, chảy nước mắt, nước mũi, mồ hôi.

Sau 12 - 14 giờ: vật vã, bồn chồn không ngủ được, đồng tử giãn...

Sau 48 - 72 giờ: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, tim đập nhanh, tăng huyết áp, người lúc ớn lạnh lúc nóng bừng, đau bụng, đau cơ lưng và chi, *đau nhức trong xương cảm giác như dòi bò*, co thắt các cơ.... Những triệu chứng trên nặng nhất trong 2 tuần và mất dần sau 2 - 5 tuần.

#### + **Cai nghiện morphin**

Cách ly (tránh môi trường có thể dùng trở lại thuốc), kết hợp với lao động chân tay (cai khan).

Dùng thuốc loại morphin: hay dùng methadon - một opiat có tác dụng kéo dài. Methadon làm giảm cơn đói thuốc và phong tỏa tác dụng gây sảng khoái nên làm dịu các biểu hiện của “hội chứng cai”. Liều tấn công 10 - 40mg/ngày trong 3 - 5 ngày, sau đó giảm dần từng đợt 5mg, duy trì 9 - 12 tháng và giảm liều trước khi ngừng hẳn.

Không dùng thuốc loại morphin: điều trị triệu chứng và dùng clonidin - thuốc cường  $\alpha_2$  (khi cai thuốc các neuron adrenergic thoát ức chế gây cường giao cảm, clonidin sẽ kích thích receptor alpha 2 làm giảm giải phóng noradrenalin ở khe sinap), liều clonidin 0,1mg/lần ngày 2 lần trong 3 - 4 tuần. Ngoài ra có thể dùng thuốc đối kháng với morphin là naloxon.

## 2.2. Dẫn xuất của morphin

Một số dẫn xuất của morphin như thebain, dionin, diclidid, eucodal... có tác dụng giảm đau, gây sảng khoái, gây nghiện như morphin. Người nghiện morphin có thể dùng những dẫn xuất này thay thế. Đặc biệt có heroin gây nghiện mạnh hơn hẳn các dẫn xuất khác, nên không dùng làm thuốc (là chất ma túy mạnh).

## 3. Các opiat tổng hợp

### 3.1. Pethidin ( $\mu$ )

BD: Meperidin, dolosal, dolargan...

#### – **Tác dụng**

+ Giảm đau kém morphin 6 - 10 lần, ít gây nôn, ít gây táo bón, không giảm ho. Thuốc gây ức chế hô hấp như morphin. Ít độc hơn morphin 3 lần, vẫn gây nghiện.

+ Làm giảm huyết áp tư thế đứng do làm giảm sức cản ngoại vi và giảm hoạt động của hệ giao cảm.



+ Tiêm tĩnh mạch làm tăng lưu lượng tim, gây tim đập nhanh, nguy hiểm cho người bệnh tim

+ Làm co thắt cơ oddi nên đau đường mật phải dùng thêm atropin

+ Tác dụng nhanh hơn và thời gian tác dụng ngắn hơn so với morphin

– **Tác dụng không mong muốn**: tương tự morphin nhưng ít gây táo bón hơn. Song khác là liều độc thuốc gây biểu hiện kích thích như ngộ độc atropin (do thuốc ức chế một phần phó giao cảm)

– **Dược động học**

+ Hấp thu qua tiêu hoá, sau uống khoảng 50% bị chuyển hoá qua gan lần đầu. Khoảng 60% gắn với protein huyết tương.

+ Chuyển hoá qua gan tạo thành pethidin acid mất hoạt tính và norpethidin có hoạt tính, sự tích lũy chất này có thể gây ngộ độc.

+ Thải qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hoá còn và không còn hoạt tính.  $t_{1/2}$  là 2 - 4 giờ.

– **Chỉ định**: giảm đau (đau vừa và đau nặng), tiền mê

– **Chống chỉ định**: tương tự morphin

– **Cách dùng và liều lượng**

+ Giảm đau: người lớn uống 50mg/lần, ngày 2 - 3 lần hoặc tiêm bắp hay tĩnh mạch chậm 50 - 100mg/ngày. Giảm đau do phẫu thuật thường dùng liều duy nhất 1mg/kg tiêm bắp. Trẻ em tiêm bắp 1 - 1,8mg/kg (chỉ dùng khi thật cần thiết)

+ Tiền mê: người lớn tiêm bắp 25 - 100mg 1 giờ trước khi bắt đầu gây mê. Trẻ em liều 0,5 - 2mg/kg.

Viên nén: 50mg, 100mg

Ống 1ml = 25mg, 50mg, 100mg

### 3.2. Loperamid

BD: Altocel, imodium, lopemid...

– **Tác dụng**

+ Liều điều trị ít tác dụng trên thần kinh trung ương.

+ Làm giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch đường tiêu hoá và tăng trương lực cơ thắt hậu môn. Thuốc làm tăng vận chuyển dịch và chất điện giải qua niêm mạc ruột, do đó làm giảm mất nước và điện giải, giảm lượng phân.

– **Dược động học**: hấp thu qua tiêu hoá 40%, gắn với protein 97%. Chuyển hoá ở gan 50%. Thải qua nước tiểu và phân dưới dạng chuyển hoá và dạng còn hoạt tính.  $t_{1/2}$  khoảng 7 - 14 giờ.

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Tiêu hoá: táo bón, đau bụng, buồn nôn, trướng bụng, khô miệng. Nặng gây

tắc ruột do liệt ruột.

- + Toàn thân: mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu
- + Dị ứng ngoài da
- + Các tác dụng trên thần kinh trung ương: ngủ gật, hôn mê, trầm cảm thường hay gặp ở trẻ dưới 6 tháng tuổi. Vì vậy không dùng cho trẻ nhỏ.

– **Áp dụng**

- + Chỉ định:

Điều trị ỉa chảy cấp và mạn (không dùng là thuốc thường qui trong điều trị ỉa chảy cấp và không được coi là 1 thuốc thay thế liệu pháp bù nước và điện giải).

Sau 48 giờ không kết quả phải ngừng thuốc

- + Chống chỉ định: mẫn cảm với thuốc, khi có tổn thương gan, viêm đại tràng màng giả, ỉa chảy do nhiễm khuẩn, trẻ em dưới 2 tuổi, hội chứng lỵ.

- + Cách dùng và liều lượng

Ỉa chảy cấp: người lớn lúc đầu uống 4mg, uống tiếp 2mg sau mỗi lần đi ngoài, dùng tối đa 5 ngày. Liều trung bình 6 - 8mg/ngày, tối đa 16mg/ngày. Trẻ em > 6 tuổi, điều trị tiêu chảy cấp uống 0,08 - 0,24mg/kg/ngày.

Ỉa chảy mạn: người lớn uống 4 mg/ngày chia 2 lần, duy trì 2mg/ngày. Thời gian không quá 10 ngày

Viên nang hay nén: 2mg

### 3.3. Methadon

BD: Dolophin, amidon, phenadon...

– Thuốc tổng hợp tác dụng tương tự morphin, xuất hiện nhanh hơn và kéo dài hơn, ít gây táo bón. Giảm đau mạnh hơn pethidin, dễ gây buồn nôn và nôn (hay dùng cùng atropin).

– Hấp thu qua niêm mạc tiêu hoá, gần 90% với protein huyết tương. Thuốc có thể tích lũy nếu dùng liên tiếp. Chuyển hoá qua gan, thải qua nước tiểu và mật, t/2 khoảng 15 - 40 giờ.

– Tác dụng không mong muốn và độc tính giống morphin

– Áp dụng: Giảm đau và cai nghiện heroin

+ Giảm đau : người lớn uống 2,5mg/lần, ngày 2 - 3 lần hoặc nạp 1 viên đạn hoặc tiêm bắp ngày 1 ống (tùy mức độ đau và phản ứng của người bệnh)

+ Cai nghiện heroin : xem phần morphin.

Viên nén: 2,5mg, 10mg

Viên đạn: 5mg

Ống tiêm: 5mg, 10mg

### 3.4. Fentanyl ( $\mu$ )

BD: Sullimaze, fetanest, leptanal...

– Thuốc tổng hợp giảm đau mạnh gấp 100 lần morphin. Tác dụng xuất hiện nhanh (3 - 5 phút sau tiêm tĩnh mạch), kéo dài 1 - 2 giờ. Thuốc gây ức chế hô hấp, làm chậm nhịp tim, co cứng cơ...

– Thường dùng theo đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch

– Tác dụng không mong muốn gặp ở 45% trường hợp với các biểu hiện:

+ Toàn thân: chóng mặt, ngủ lơ mơ, lú lẫn, ảo giác, ra mồ hôi, sáng khoái...

+ Tiêu hoá: buồn nôn, nôn, táo bón, co thắt túi mật, khô miệng

+ Tuần hoàn: chậm nhịp tim, hạ huyết áp thoáng qua, đánh trống ngực, giạt rung cơ.

+ Hô hấp: suy hô hấp, ngạt, thở nhanh

+ Cơ xương: co cứng cơ lồng ngực

+ Co đồng tử...

– Áp dụng

+ Chỉ định: giảm đau trong và sau phẫu thuật.

+ Chống chỉ định: đau nhẹ, bệnh nhược cơ, thận trọng với bệnh phổi mạn, chấn thương sọ, bệnh tim, phụ nữ có thai

+ Cách dùng và liều lượng:

Giảm đau, người lớn tiêm bắp hay tĩnh mạch 0,7 - 1,4mcg/kg, có thể nhắc lại trong 1 - 2 giờ nếu cần.

Tiền mê tiêm bắp 50 - 100mcg trước gây mê 30 - 60 phút hoặc tiêm tĩnh mạch chậm trong 1 - 2 phút

Ống tiêm: 2ml, 5ml, 10ml, 20ml (50mcg/ml)

Lọ thuốc tiêm: 20ml, 30ml, 50ml (50mcg/ml)

### 3.5. Các opiat có tác dụng hỗn hợp

#### 3.5.1. Pentazocin

– Tác dụng giảm đau như morphin nhưng không gây sáng khoái. Liều cao làm tăng huyết áp, tăng nhịp tim và ức chế hô hấp.

– Hấp thu qua tiêu hoá, t/2 là 4 - 5 giờ, chỉ có 20% vào vòng tuần hoàn (do bị chuyển hoá qua gan lần đầu), thuốc qua được rau thai.

– Tác dụng không mong muốn: gây an thần, vã mồ hôi, chóng mặt, buồn nôn, nôn.

– Chỉ định: giảm đau nặng, đau mạn tính

– Uống 25mg/lần, ngày 2 - 3 lần. Tiêm bắp hay tiêm dưới da 30mg/lần, ngày 3 - 4 lần

Viên nén hoặc viên nang: 25mg, 50mg

Ống tiêm: 30mg

### 3.5.2. Buprenorphin

- Dẫn xuất của thebain, giảm đau mạnh hơn morphin 25 - 50 lần.
- Dùng giảm đau vừa và nặng, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,3mg/lần, ngày 2 - 3 lần.  
Ống tiêm 1ml = 0,3mg

## 4. Thuốc đối kháng với opiat

– Những chất này làm mất các tác dụng chủ yếu của morphin và opiat gây ra như: tác dụng giảm đau, ức chế hô hấp, an thần, sáng khoái... (do đối kháng cạnh tranh với morphin và opiat ở receptor morphinic).

– Hai thuốc được dùng là nalorphin và naloxon, hiện nay nalorphin không được dùng nữa vì thuốc cũng gây sáng khoái

### **Naloxon** (nalonee, narcan, narcanti)

+ Tác dụng: ở người đã dùng liều lớn morphin hoặc opiat, naloxon đối kháng phần lớn những tác dụng không mong muốn do các thuốc gây ra như ức chế hô hấp, an thần, gây ngủ.... Naloxon không gây nghiện, thuốc được coi là đối kháng thật sự của opiat.

+ Dược động học:

Bị khử hoạt tính nhanh khi uống. Lâm sàng thường dùng đường tiêm, tác dụng sau tiêm tĩnh mạch 1 - 2 phút, sau tiêm dưới da 2 - 5 phút. Phân bố nhanh vào các mô và dịch cơ thể.  $T_{1/2}$  là 60 - 90 phút ở người lớn và 3 giờ ở trẻ em. Chuyển hoá qua gan và thải qua nước tiểu.

+ Tác dụng không mong muốn: thay đổi huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất, mất ngủ, dễ bị kích thích, lo âu, buồn nôn, nôn, ban ngoài da...

+ Chỉ định và liều lượng: thường dùng điều trị ngộ độc morphin và opiat cấp: (liều lượng xem phần độc tính của morphin)

+ Thận trọng khi dùng cho người có bệnh tim mạch, phụ nữ có thai và cho con bú.

Ống tiêm 1 ml = 0,4mg, 1mg

## 5. Morphin nội sinh

Sau khi tìm ra receptor của opiat, một số công trình nghiên cứu cho thấy R của morphin còn có ái lực mạnh với một số peptid đặc hiệu sẵn có trong cơ thể động vật (gọi là morphin nội sinh), những peptid này gây ra những tác dụng giống morphin.

Các morphin nội sinh được chia thành 3 họ:

- Các enkephalin
- Các endorphin
- Các dynorphin

Mỗi loại có tiền thân khác nhau và phân bố ở những vị trí khác nhau trên thân kinh trung ương

## LUỜNG GIÁ

1. Trình bày các tác dụng của morphin.
2. Trình bày tác dụng không mong muốn, độc tính của morphin. Cách dự phòng và xử trí ngộ độc.
3. Trình bày chỉ định, chống chỉ định và liều lượng của morphin.
4. Trình bày tác dụng, chỉ định và liều lượng của một số opiat trong bài

# THUỐC CHỮA ĐỘNG KINH

## (Sinh viên tự nghiên cứu)

Mục tiêu : trình bày được tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các thuốc chống động kinh trong bài.

### 1. Đại cương

– Thuốc chữa động kinh là những thuốc có khả năng loại trừ hoặc làm giảm tần số, mức độ trầm trọng của các cơn động kinh hoặc các triệu chứng tâm thần kèm theo bệnh động kinh, mà không gây ngủ. Thuốc mê và thuốc ngủ có tác dụng chống co giật sau khi bệnh nhân đã ngủ.

– Vì cơ chế bệnh sinh của động kinh chưa rõ, nên các thuốc chữa động kinh chỉ ức chế được các triệu chứng của bệnh, mà chưa dự phòng và điều trị được bệnh. Thuốc phải dùng lâu dài, dễ có tác dụng không mong muốn, do đó người bệnh cần được giám sát nghiêm ngặt.

– Các cơn động kinh luôn xuất phát từ vỏ não và được phân loại như sau:

+ Cơn động kinh cục bộ: bắt đầu từ một ổ trên vỏ não và tùy theo vùng chức phận mà thể hiện triệu chứng. Trong loại này còn chia ra:

Cơn cục bộ đơn giản: bệnh nhân vẫn còn ý thức kéo dài 30 - 60 giây

Cơn cục bộ phức hợp: có kèm mất ý thức kéo dài 30 giây đến 2 phút.

+ Cơn động kinh toàn thể: ngay từ đầu đã lan ra 2 bán cầu đại não. Có thể gặp:

Không có cơn co giật, bất chợt mất ý thức khoảng 30 giây trong lúc đang làm việc (động kinh cơn nhỏ).

Cơn giật rung cơ: co thắt bất ngờ (30 giây) có thể giới hạn 1 chi, 1 vùng hay toàn thể.

Cơn co cứng - giật rung toàn thể (động kinh cơn lớn)

### 2. Các thuốc

#### 2.1. Dẫn xuất hydantoin

**“Diphenylhydantoin ( phenytoin, dilantin )”**

– **Tác dụng**

+ Chống cơn động kinh, nhưng không gây ức chế toàn bộ hệ thần kinh trung ương.

+ Tác dụng trên cơn co giật động kinh giống phenobarbital nhưng không gây an thần và không gây ngủ.

+ Làm ổn định màng tế bào thần kinh và cơ tim, làm giảm luồng  $\text{Na}^+$  trong điện thế động đi vào trong tế bào.

– **Dược động học:** hấp thu chậm và không hoàn toàn qua niêm mạc đường tiêu hoá. Nồng độ trong thần kinh trung ương tương đương trong huyết tương, t/2 khoảng 6 – 24 giờ.

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Viêm lợi quá sản, mẩn da, lupus ban đỏ

+ Thiếu máu hồng cầu to do thiếu acid folic

+ Nôn, cơn đau bụng cấp

+ Trên thần kinh – tâm thần (liên quan đến nồng độ thuốc trong máu):

≤ 20 mcg/ml có tác dụng điều trị

= 30 mcg/ml gây rung giật nhãn cầu

= 40 mcg/ml làm mất phối hợp động tác

> 40 mcg/ml gây rối loạn tâm thần.

+ Trên xương: gây còi xương hoặc mềm xương, rối loạn chuyển hóa vitamin D.

– **Áp dụng điều trị**

+ Chỉ định: Động kinh cơn lớn, cơn động kinh cục bộ khác.

Động kinh tâm thần - vận động

+ Liều dùng:

Liều uống: người lớn và thiếu niên liều ban đầu 100 – 125mg/lần, ngày 3 lần. Điều chỉnh cách 7 – 10 ngày, liều duy trì 300 - 400mg/ngày. Trẻ em liều ban đầu 5mg/kg/ngày chia 2 – 3 lần và điều chỉnh nếu cần, không quá 300mg/ngày, liều duy trì 4 - 8 mg/kg/ngày.

Liều dùng đường tiêm: người lớn và thiếu niên tiêm tĩnh mạch 15 – 20mg/kg, tốc độ ≤ 50mg/phút, duy trì 100mg/lần cách 6 – 8 giờ. Trẻ em tiêm tĩnh mạch 15 – 20mg/kg, tốc độ 1 – 3mg/kg/phút.

Không tiêm bắp vì thuốc gây tổn thương tổ chức

Viên nén: 50mg, 100mg; ống 1ml = 50mg

## 2.2. Phenobarbital (gardenal, luminal)

– **Tác dụng**

+ Là thuốc đầu tiên điều trị động kinh. Thuốc chống được cơn co giật của động kinh ở liều chưa gây an thần hoặc gây ngủ.

+ Thuốc giới hạn được sự lan truyền của cơn co giật và nâng ngưỡng kích thích gây co giật.

– **Cơ chế**

+ Tác dụng trên receptor GABA- A làm tăng quá trình ức chế.

+ Chẹn kênh calci, làm giảm giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh nên làm

giảm các quá trình kích thích trên thần kinh trung ương.

– **Liều lượng**

+ Uống 0,1 – 0,3g/ngày (1- 5 mg/kg)

+ Tiêm tĩnh mạch người lớn 10 – 20mg/kg, lặp lại nếu cần. Trẻ em 15 – 20 mg/kg.

Viên nén: 50mg, 100mg

Ống tiêm 1ml = 200mg

Dung dịch uống 15mg/5ml

**2.3. Deoxybarbiturat (primidon)**

– Trong cơ thể chuyển hoá thành phenobarbital, cả 2 cùng có tác dụng chống động kinh.

– Người lớn uống 750 – 1500mg/ngày chia vài lần. Trẻ em < 8 tuổi uống 10 – 25mg/kg/ngày. Viên nén: 50mg, 250mg

**2.4. Dẫn xuất iminostilben : “Carbamazepin”**

– **Tác dụng** : thuốc có nhiều điểm giống phenytoin, nhưng:

+ Tác dụng chống cơn co giật do pentylentetrazol mạnh hơn

+ Thuốc có tác dụng với bệnh nhân hưng trầm cảm, kể cả trường hợp không đáp ứng với lithium.

+ Tác dụng chống bài niệu do giảm ADH trong huyết tương.

– **Cơ chế tác dụng** chưa rõ.

– **Dược động học** : thuốc hấp thu chậm qua niêm mạc tiêu hoá, nồng độ trong dịch não tủy tương đương với dạng tự do trong máu, t<sub>1/2</sub> khoảng 10 – 20 giờ

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Ngủ gà, chóng mặt, nhìn loá, mất đồng tác, buồn nôn, nôn.

+ Rối loạn tạo máu, tổn thương nặng ngoài da, viêm gan, ứ mật, suy thận cấp, suy tim.

+ Dị ứng

– **Chỉ định**

+ Cơn động kinh thể tâm thần vận động, động kinh hỗn hợp

+ Cơn co cứng hoặc giật rung cục bộ hay toàn thân

– **Cách dùng và liều lượng**

+ Điều trị động kinh:

Người lớn và trẻ > 12 tuổi uống 100 – 200mg/lần, ngày 2 lần, tăng dần 200mg mỗi tuần cho tới liều hiệu quả ( thường dùng 800 - 1200mg/ngày)

Trẻ em 6 - 12 tuổi uống 200mg/ngày chia 2 - 4 lần, tăng 100mg mỗi tuần cho đến khi đạt liều hiệu quả.



Trẻ < 6 tuổi uống 10 - 20mg/kg/ngày chia 2 lần

Điều trị đau dây thần kinh tam thoa uống 100mg/lần, 2 lần/ngày, khi giảm đau sẽ giảm liều

Viên nén: 100mg, 200mg

Viên nhai: 100mg, 200mg

## 2.5. Valproic acid Thuốc được dùng từ thập kỷ 70

### – Tác dụng

+ Tác dụng trên mọi loại động kinh

+ Rất ít tác dụng an thần và tác dụng không mong muốn

– **Dược động học:** hấp thu nhanh và hoàn toàn qua niêm mạc tiêu hoá. Nồng độ trong dịch não tủy tương đương trong huyết tương. Chất chuyển hoá qua gan còn tác dụng như chất mẹ,  $t_{1/2}$  khoảng 15 giờ.

– **Tác dụng không mong muốn:** rối loạn tiêu hoá, đau thượng vị, viêm gan cấp, viêm tụy, an thần, run, hói, giảm prothrombin.

### – Áp dụng lâm sàng

+ Chỉ định: động kinh các loại (đặc biệt là thể không có cơn co giật).

+ Liều lượng: liều đầu 15mg/kg/ngày chia 2 lần, tăng dần mỗi tuần 5 - 10mg/kg cho tới 60mg/kg.

Viên nang mềm 250mg

Siro 5ml = 250mg

Viên bao tan ở ruột: 150mg, 200mg, 300mg, 500mg

## 2.6. Dẫn xuất succinimid: “Ethosuximid”

– Tác dụng trên động kinh không có cơn co giật (cơ chế chưa hoàn toàn biết rõ).

– Hấp thu hoàn toàn qua niêm mạc tiêu hoá, phân phối đều trong cơ thể.  $t_{1/2}$  ở người lớn là 40 – 50 giờ, ở trẻ em là 30 giờ.

– Tác dụng không mong muốn: buồn nôn, nôn, nấc, ngủ gà, nhức đầu, mất điều hoà động tác, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, suy tụy.

– Liều lượng: người lớn uống lúc đầu 250mg/lần, ngày 2 lần tăng dần mỗi tuần 250mg. Tối đa 1,5g/ngày chia 2 lần. Trẻ em uống 15mg/kg/ngày chia 2 lần, tăng dần mỗi 250mg mỗi tuần, tối đa 1g/ngày.

Viên nang: 250mg

Xiro 5ml = 250mg

## 2.7. Benzodiazepin: clonazepam và clorazepat

– Clonazepam (rivotril, klonopin): tác dụng với mọi loại động kinh, dễ gây quen

thuốc sau 1 – 6 tháng điều trị, gây an thần và nhược cơ.

Liều ban đầu 1,5mg/ngày, tăng 0,5 – 1mg/ngày cách 30 ngày. Tối đa ≤ 10mg/ngày. Viên 0,5g, 1g, 2g.

– Clorazepat (tranxen): thường phối hợp với thuốc khác để điều trị động kinh cục bộ. Khởi đầu người lớn 22,5mg/ngày, trẻ em 15mg/ngày chia 2 – 3 lần. Tăng dần cho tới liều tối đa 90mg (người lớn) và 60mg (trẻ em)

Viên nén hoặc nang: 3,75mg, 7,5mg, 15mg

## **2.8. Các thuốc khác**

Gabapentin

Lamotrigin

Acetazolamid

## **3. Nguyên tắc dùng thuốc**

- Chỉ dùng thuốc khi đã có chẩn đoán lâm sàng chắc chắn
- Lúc đầu chỉ dùng 1 thuốc
- Dùng liều thấp tăng dần, thích ứng với các cơn động kinh
- Không ngừng thuốc đột ngột
- Uống thuốc đều, không được quên thuốc
- Cấm uống rượu khi đang dùng thuốc
- Chờ đợi đủ thời hạn để đánh giá hiệu quả của điều trị: Vài ngày với ethosuximid, vài tuần với phenytoin...
- Hiểu rõ tác dụng không mong muốn của từng thuốc để theo dõi kịp thời.
- Kiểm tra nồng độ thuốc trong máu nếu có điều kiện

## **LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày cơ chế tác dụng của thuốc chống động kinh ?
2. Tác dụng, chỉ định, chống chỉ định và liều lượng của các thuốc chữa động kinh trong bài ?

# THUỐC HẠ SỐT - GIẢM ĐAU - CHỐNG VIÊM

Mục tiêu:

1. Trình bày các tác dụng chính và cơ chế của thuốc hạ sốt- giảm đau- chống viêm.
2. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, cách dùng và liều lượng của thuốc đại diện trong nhóm.
3. Trình bày sự tương tác thuốc và nguyên tắc sử dụng thuốc hạ sốt - giảm đau - chống viêm.

Các thuốc trong nhóm đều có tác dụng hạ sốt, giảm đau và trừ dẫn xuất anilin, các thuốc còn có tác dụng chống viêm. Thuốc hạ sốt - giảm đau - chống viêm còn được gọi là thuốc chống viêm phi steroid (CVPS) để phân biệt với thuốc chống viêm steroid.

## 1. Tác dụng chính và cơ chế

### 1.1. Tác dụng giảm đau

– Thuốc tác dụng với các chứng đau nhẹ và khu trú. Đặc biệt tác dụng tốt với chứng đau do viêm (viêm khớp, viêm cơ, viêm dây thần kinh, viêm quanh răng). Không có tác dụng giảm đau nội tạng, không gây ngủ và không gây nghiện.

– Cơ chế giảm đau: Theo Moncada và Vane (1978), do làm giảm tổng hợp prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), nên thuốc làm giảm tính cảm thụ của các ngọn dây cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm như: bradykinin, histamin, serotonin.

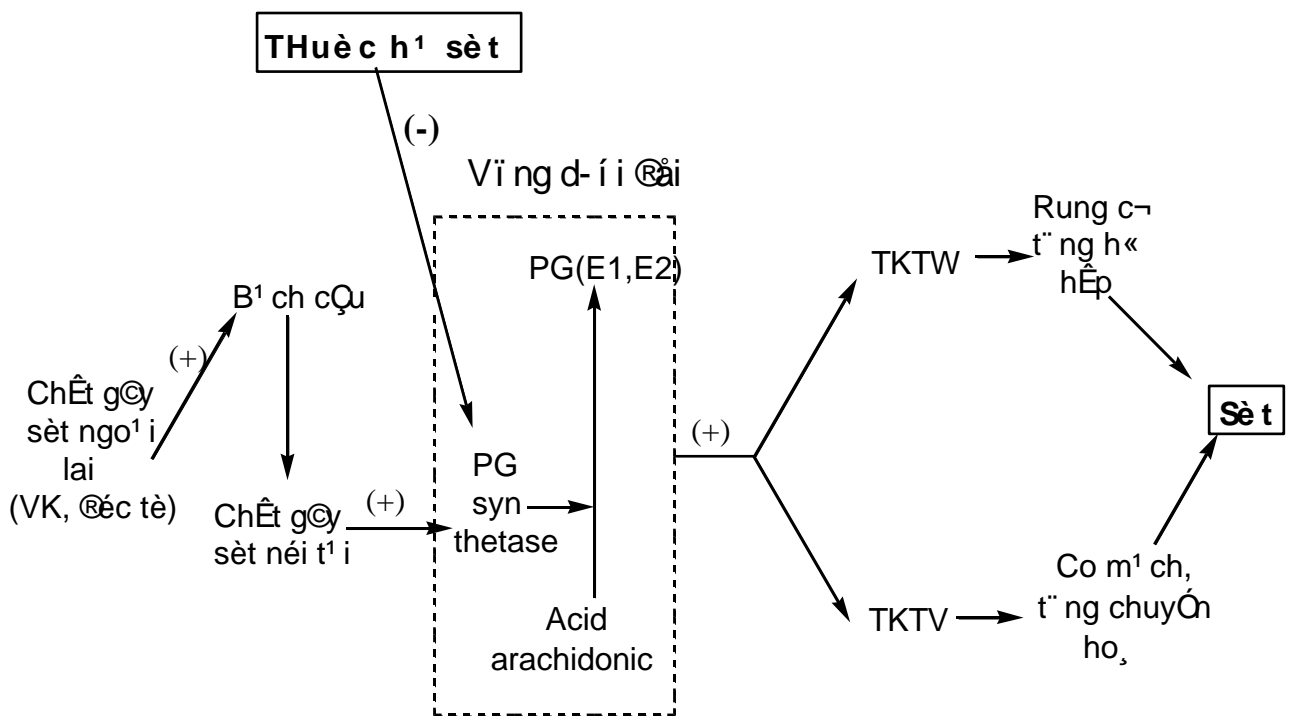
### 1.2. Tác dụng hạ sốt

– Với liều điều trị, thuốc hạ nhiệt trên người đang sốt do các nguyên nhân (không tác dụng trên người bình thường). Thuốc chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng, nên sau khi thuốc thải trừ, sẽ sốt trở lại (thời gian tác dụng là 4 giờ).

– Cơ chế gây sốt và tác dụng hạ sốt của thuốc CVPS

+ Vi khuẩn, độc tố, nấm...(các chất gây sốt ngoại lai) xâm nhập và cơ thể sẽ kích thích bạch cầu sản xuất các chất gây sốt nội tại. Các chất này hoạt hoá prostaglandin synthetase, làm tăng tổng hợp PG (đặc biệt là  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ) từ acid arachidonic của vùng dưới đồi và gây sốt do làm tăng quá trình tạo nhiệt (rung cơ, tăng hô hấp, tăng chuyển hoá) và giảm quá trình mất nhiệt (co mạch da).

+ Thuốc CVPS ức chế prostaglandin synthetase, làm giảm tổng hợp PG ( $PGE_1$ ,  $PG E_2$ ), nên làm hạ sốt do làm tăng quá trình thải nhiệt (giãn mạch ngoại biên, ra mồ hôi), lập lại thăng bằng cho trung tâm điều nhiệt ở vùng dưới đồi

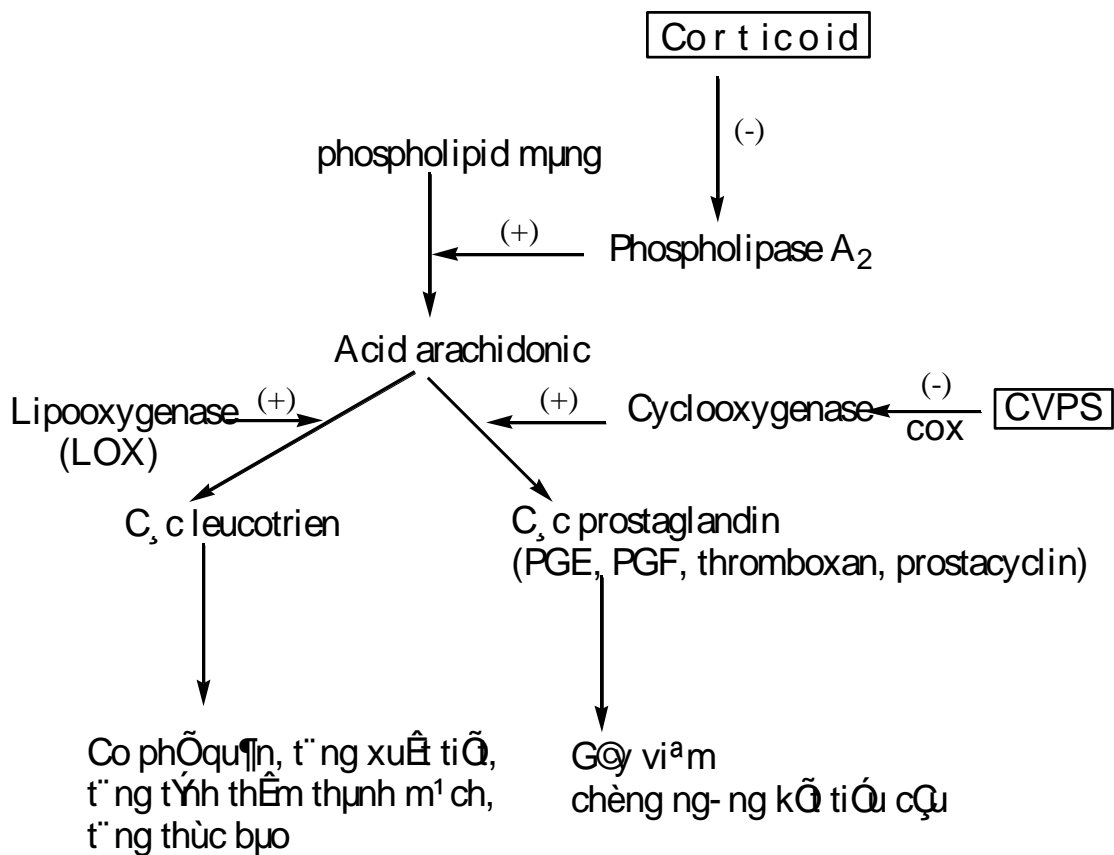


*Cơ chế gây sốt và tác dụng của thuốc hạ sốt*

### 1.3. Tác dụng chống viêm

Thuốc có tác dụng chống viêm do mọi nguyên nhân theo các cơ chế sau:

- Ức chế cyclooxygenase (COX), làm giảm tổng hợp PGE<sub>2</sub> và PG F<sub>1α</sub>, là những trung gian hoá học của phản ứng viêm.
- Do làm vững bền màng lysosom (thể tiêu bào), thuốc ngăn cản giải phóng các enzym phân giải (hydrolase, aldolase, phosphatase...), nên ức chế quá trình viêm.
- Ngoài ra, thuốc còn đối kháng với các chất trung gian hoá học của viêm, ức chế di chuyển bạch cầu và ức chế phản ứng kháng nguyên - kháng thể.



### *Cơ chế chống viêm của thuốc CVPS*

#### **1.4. Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu**

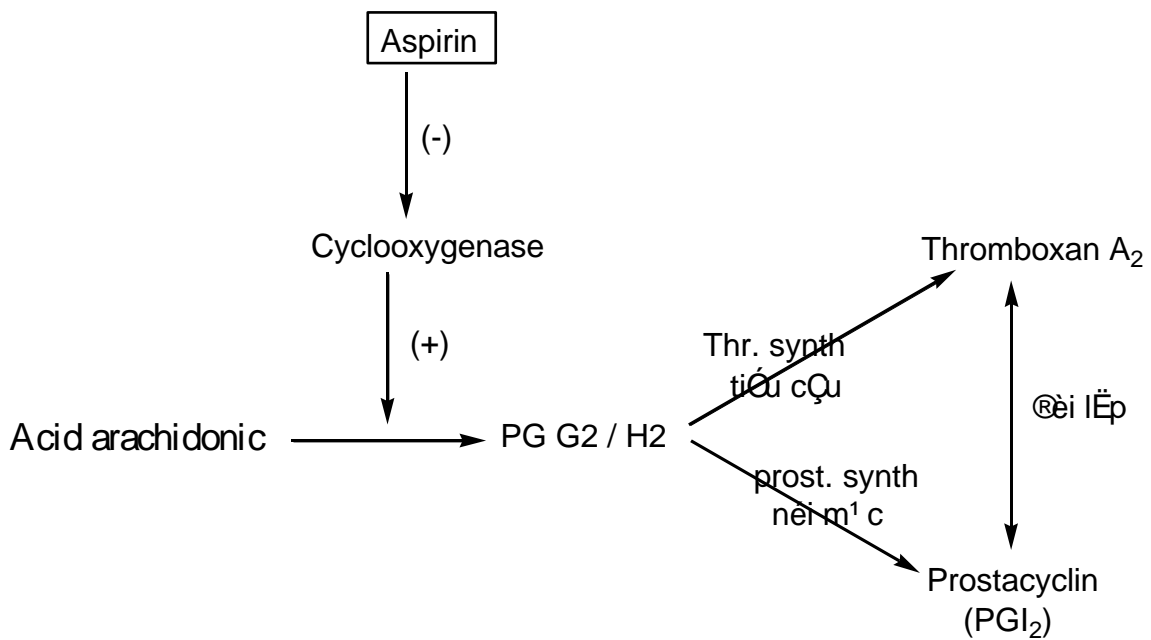
– Ngoài tác dụng hạ sốt, giảm đau và chống viêm, một số thuốc trong nhóm còn có tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu ( điển hình là Aspirin).

– Cơ chế chống ngưng kết tiểu cầu:

+ Bình thường màng tiểu cầu chứa thromboxan synthetase - xúc tác cho tổng hợp thromboxan A<sub>2</sub> – chất làm đông vón tiểu cầu. Song nội mạc mạch rất nhiều prostacyclin synthetase – xúc tác tổng hợp prostacyclin (PG I<sub>2</sub>) – chất có tác dụng đối kháng với thromboxan A<sub>2</sub>. Vì vậy, tiểu cầu chảy trong mạch bình thường không bị đông vón.

+ Khi nội mạc mạch bị tổn thương PGI<sub>2</sub> giảm. Đồng thời khi tiểu cầu tiếp xúc với thành mạch tổn thương, ngoài giải phóng ra thromboxan A<sub>2</sub>, còn giải phóng ra các “giả túc” làm dính các tiểu cầu với nhau và với thành mạch dẫn đến hiện tượng ngưng kết tiểu cầu.

+ Các thuốc CVPS ức chế thromboxan synthetase, làm giảm tổng hợp thromboxan A<sub>2</sub> của tiểu cầu nên có tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu.



### *Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu của aspirin*

## 2. Các dẫn xuất

### 2.1. Dẫn xuất acid salicylic

#### 2.1.1. Acid acetyl salicylic

TK: Aspirin

BD: Acesal, acetysal, acylpycin, rhodine...

#### – **Đặc điểm tác dụng**

+ Liều điều trị (500mg/lần) có tác dụng hạ sốt và giảm đau trong vòng 1 - 4 giờ. Không gây hạ thân nhiệt.

+ Liều cao (> 3g/ngày) có tác dụng chống viêm.

+ Trên thải trừ acid uric: liều thấp (1 - 2g/ngày) làm giảm thải trừ acid uric qua nước tiểu. Liều cao (2 - 5g/ngày) làm tăng thải trừ acid này.

+ Trên tiểu cầu và đông máu:

Liều thấp (40 - 325mg/ngày) làm giảm tổng hợp thromboxan A<sub>2</sub> nên làm giảm đông vón tiểu cầu. Liều cao hơn làm giảm tổng hợp PG I<sub>2</sub> gây tác dụng ngược lại.

Liều cao aspirin làm giảm tổng hợp prothrombin, nên có tác dụng chống đông máu.

+ Trên tiêu hoá: Tại niêm mạc dạ dày - ruột luôn sản xuất ra PG, đặc biệt là PG E<sub>2</sub> có tác dụng bảo vệ niêm mạc tiêu hoá. Aspirin và các thuốc chống viêm phi steroid làm giảm tổng hợp PG E<sub>2</sub>, tạo điều kiện cho HCH và pepsin của dịch vị gây tổn thương niêm mạc dạ dày.

#### – **Dược động học**

+ Hấp thu nhanh qua niêm mạc dạ dày.

+ Gắn 50 - 80% với protein, bị chuyển hoá ở gan, t<sub>1/2</sub> khoảng 6 giờ. Thải qua

nước tiểu 50% trong 24 giờ dưới dạng tự do và dạng chuyển hoá.

+ Nếu PH nước tiểu base sẽ làm thuốc tăng thải trừ.

– **Độc tính**

+ Dùng lâu có thể gây “hội chứng salicyl” : buồn nôn, ù tai, điếc, nhức đầu, lú lẫn.

+ Đặc ứng: phù, mày đay, mẩn ngứa, phù Quincke, hen

+ Xuất huyết dạ dày thể ẩn hoặc nặng (nhẹ: có hồng cầu trong phân, nặng: nôn ra máu).

+ Ngộ độc với liều > 10g

+ Liều chết với người lớn khoảng 20g

– **Chỉ định**

+ Dự phòng thứ phát nhồi máu cơ tim ở những người có tiền sử bệnh.

+ Giảm các cơn đau nhẹ và vừa

+ Hạ sốt (do có tỷ lệ cao về tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hoá, nên nay được thay bằng paracetamol).

+ Điều trị chứng viêm cấp và mạn: viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm thần kinh, viêm đốt sống dạng thấp...

– **Cách dùng và liều lượng:** thường dùng đường uống và uống trong hoặc ngay sau ăn

+ Người lớn:

Giảm đau và hạ sốt uống 0,5 - 2g/ngày chia 3 - 4 lần.

Chống viêm uống 3 - 5g/ngày chia nhiều lần

Dự phòng huyết khối uống 100 - 150mg/ngày, đợt dùng 8 - 10 ngày

+ Trẻ em:

Chống viêm khớp dạng thấp thiếu niên uống 80 - 100mg/kg/ngày, chia nhiều lần (4 - 6 lần/ ngày)

Viên nén: 500mg

Viên bao tan trong ruột (aspirin PH 8): 500mg,

Viên bao phim: 500mg

Gói thuốc bột: 100mg

**2.1.2. Methyl salicylat (dọc)**

– Dung dịch không màu, mùi hắc. Chỉ dùng xoa bóp để giảm đau tại chỗ: giảm đau trong viêm khớp, đau cơ (vì thuốc ngấm qua da).

– Kem hoặc gel bôi 2,5%

**2.1.3. Acid salicylic :** Do thuốc kích ứng mạnh các tổ chức nên không dùng để uống. Dùng ngoài da, dung dịch 10% để chữa chai chân, hột com, nấm da...

**2.2. Dẫn xuất pyrazolon**

Nay chỉ còn dùng phenylbutazon song cũng ít. Các dẫn xuất khác như phenazon, (antipyrin), aminophenazon (pyramidon), metamizol (analgin) không dùng nữa vì có nhiều độc tính (giảm bạch cầu, suy tuỷ, đái albumin, viêm ống thận cấp, vô niệu...).

### **“Phenylbutazon”**

BD: Butazon, azolid, merizon...

#### **– Đặc điểm tác dụng**

- + Tác dụng hạ sốt và giảm đau kém salicylat.
- + Tác dụng chống viêm rất mạnh nên được dùng điều trị các bệnh khớp.
- + Làm tăng thải trừ acid uric qua nước tiểu

#### **– Dược động học**

- + Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Gắn 98% với protein huyết tương,  $t_{1/2}$  là 72 giờ.
- + Chuyển hoá hoàn toàn ở gan cho chất chuyển hoá là oxyphenbutazon còn đầy đủ tác dụng như chất mẹ.

#### **– Độc tính**

- + Gây loét dạ dày - tá tràng (dùng đường tiêm vẫn bị)
- + Phù và tăng huyết áp do tích lũy natri
- + Di ứng, chấm chảy máu (do giảm prothrombin)
- + Nặng nhất là giảm bạch cầu đa nhân và suy tuỷ (xảy ra bất kể lúc nào khi dùng thuốc).

#### **– Chỉ định**

- + Viêm cứng khớp, viêm đa khớp mạn tính tiến triển, thấp khớp, vẩy nến...
- + Chỉ dùng khi các thuốc CVPS khác không có tác dụng và phải theo dõi chặt chẽ tác dụng không mong muốn

– **Chống chỉ định:** loét dạ dày, bệnh tim, bệnh thận, tăng huyết áp.

#### **– Cách dùng và liều lượng**

Ngày đầu uống 200mg chia 2 lần (trước hoặc sau ăn), tăng dần tới 600mg/ngày, duy trì 4 - 5 ngày tuỳ người bệnh, sau đó giảm liều và duy trì 100 - 200mg/ngày, một đợt không quá 15 ngày. Muốn dùng đợt khác phải nghỉ 4 - 5 ngày.

Phenylbutazon viên: 50mg, 100mg

Oxyphenbutazon (tandery) viên 100mg

Hiện nay nhiều nước đã hạn chế hoặc bỏ thuốc này

## **2.3. Dẫn xuất indol**

### **2.3.1. Indometacin**

BD: Argun, bonidon, calmocin, chibro...

#### **– Đặc điểm tác dụng**



+ Chống viêm mạnh hơn phenylbutazon 20 - 80 lần và mạnh hơn hydrocortison 2 - 4 lần.

+ Tác dụng giảm đau của thuốc là do có tác dụng chống viêm

+ Thuốc có tác dụng hạ sốt, song có nhiều độc tính nên hiện nay không dùng để hạ sốt đơn thuần.

+ Thẩm vào dịch ổ khớp (nồng độ bằng 20% nồng độ huyết tương).

– **Độc tính:** xảy ra ở 20 - 50% người dùng thuốc

+ Thường gặp: chóng mặt, nhức đầu, rối loạn tiêu hoá, loét dạ dày.

+ Ít gặp: chảy máu ổ loét tiêu hoá do làm thời gian chảy máu kéo dài, rối loạn chức năng thận (gây ứ nước)...

– **Chỉ định**

+ Viêm xương khớp, hư khớp, thấp khớp cột sống, viêm đa khớp mạn tính tiến triển, viêm dây thần kinh.

+ Đau lưng, đau nửa đầu kèm nhiều đợt đau trong ngày ở vùng mắt, trán và thái dương.

– **Cách dùng và liều lượng**

+ Uống 50 - 150mg/ngày, chia 2 - 3 lần hoặc đặt hậu môn 50 - 100mg/ngày

+ Viên nén hay viên nang: 25mg, 50mg

Viên đạn: 50mg

Viên nang giải phóng chậm: 75mg uống 1 - 2 viên/ngày

### 2.3.2. *Sulindac*

BD: Apo - sulin, imbaron, novo - sundac...

– Sulindac chưa có hoạt tính, khi vào cơ thể chuyển hoá thành dẫn chất sulfat có tác dụng ức chế cyclooxygenase 500 lần mạnh hơn sulindac

– Tác dụng chống viêm và giảm đau tương tự aspirin. Tỷ lệ và mức độ độc tính kém indometacin

– Uống 200 - 400mg/ngày chia 1 - 2 lần, liều 400mg tương đương 4g aspirin hoặc 125mg indometacin

Viên nén: 200mg

### 2.3.3. *Etodolac*

BD: Edolan, Iodine, robastin...

– Hấp thu nhanh qua niêm mạc tiêu hoá, t/2 là 7 giờ.

– Thuốc ức chế ưu tiên chọn lọc COX<sub>2</sub>, hay dùng điều trị viêm khớp cấp hoặc mạn

– Người lớn uống 200mg/lần, ngày 2 lần.

Viên nang: 200mg

Viên nén bọc: 300mg, 400mg

## 2.4. Dẫn xuất enolic acid

Là nhóm thuốc được sử dụng nhiều, vì có nhiều ưu điểm

#### 2.4.1. Piroxicam

BD: feldene, jenoxicam, pirocam, roxiden...

##### – Tác dụng

- + Chống viêm mạnh
- + Thuốc có tác dụng hạ sốt, giảm đau và ức chế ngưng kết tiểu cầu
- + So với aspirin tác dụng hạ sốt kém hơn nhưng chống viêm mạnh hơn
- + Liều điều trị bằng 1/6 so với các thuốc trước đó
- + Thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận nên giảm lưu lượng máu đến thận, do đó có thể gây suy thận cấp, giữ nước và suy tim cấp.

##### – Dược động học

- + Hấp thu tốt qua niêm mạc tiêu hoá. Thức ăn và dịch vị không ảnh hưởng tới hấp thu.
- + Nồng độ thuốc trong máu và trong bao hoạt dịch gần bằng nhau.
- + Thuốc có chu kỳ gan - ruột và có sự khác nhau về hấp thu giữa các người bệnh nên  $t_{1/2}$  của thuốc thay đổi từ 20 - 70 giờ (thường là 2 - 3 ngày).
- + Thuốc chuyển hoá chủ yếu ở gan. Thải trừ qua thận phần lớn dưới dạng chuyển hoá (có 5% thải nguyên dạng).

– **Tác dụng không mong muốn:** tương tự các CVPS nhưng tỷ lệ thấp hơn ngay cả khi dùng thuốc kéo dài. Các biểu hiện có thể gặp:

- + Thường gặp : rối loạn tiêu hoá (đau thượng vị, buồn nôn, táo bón, ỉa chảy...), loét và chảy máu tiêu hoá., hoa mắt, chóng mặt, nhức đầu, ù tai...
- + Ít gặp : thiếu máu, giảm bạch cầu, ngứa, phát ban, đái máu, protein niệu, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư (ít gặp), ú nước

– **Chỉ định:** dùng trong các bệnh cần chống viêm và/hoặc giảm đau:

- + Viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, thoái hoá khớp
- + Bệnh cơ xương cấp và chấn thương trong thể thao
- + Thống kinh và đau sau phẫu thuật

– **Chống chỉ định:** Suy thận nặng, suy gan

– **Cách dùng và liều lượng:** dùng đường uống, tiêm bắp, đặt trực tràng và bôi tại chỗ

+ Người lớn: uống 10 - 40mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần. Tiêm bắp liều 20 - 40mg/ngày.

+ Trẻ em trên 6 tuổi bị viêm khớp dạng thấp uống 5 - 20 mg/ngày tùy tuổi

+ Bôi tại chỗ đau mỡ 0,5%, ngày 3 - 4 lần

+ Viên nang hoặc nén: 10mg, 20mg      Viên đạn: 20mg

Ống tiêm 1ml = 20mg,    Gel 0,5%

#### 2.4.2. Tenoxicam

BD: Tilcotil, alganex, gesicam, novotil, tobitil...

- Tác dụng: tương tự piroxicam
- Dược động học: hấp thu qua tiêu hoá, thức ăn làm chậm hấp thu,  $t_{1/2}$  khoảng 70 giờ, nồng độ thuốc trong huyết tương có liên quan với liều dùng. Thuốc chuyển hoá hoàn toàn ở gan, thải trừ qua nước tiểu và phân.
- Tác dụng không mong muốn: tương tự piroxicam
- Chỉ định: tương tự piroxicam
- Chống chỉ định: viêm loét tiêu hoá tiến triển hoặc có tiền sử, chảy máu tiêu hoá, hen, suy tim, suy thận, quá mẫn với thuốc.
- Cách dùng và liều lượng
  - + Người lớn: uống 10 - 20mg/ngày. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 20mg/ngày, dùng trong 1 - 2 ngày rồi chuyển liều uống.
  - Viên nén: 20mg
  - Thuốc bột pha tiêm lọ: 20mg

#### 2.4.3. Meloxicam

BD : Mobic

- Tác dụng tương tự piroxicam. Thuốc có tác dụng ức chế ưu tiên trên COX II (tỷ lệ 1/200 khi thử in vitro), nhưng tác dụng không mong muốn không giảm ( trên tiêu hóa và máu) nên nay không xếp vào nhóm ức chế chọn lọc COX II nữa.
- Tác dụng không mong muốn, chỉ định và chống chỉ định tương tự piroxicam
- Uống 7,5mg/ ngày, tối đa 15mg/ngày
- Viên nén hay nang 7,5mg, 15mg

#### 2.5. Dẫn xuất acid propionic

- **Tác dụng**
  - + Các dẫn xuất đều có tác dụng hạ sốt, giảm đau và chống viêm. Song tác dụng hạ sốt kém nên ít dùng để hạ sốt đơn thuần.
  - + Tác dụng chống viêm, giảm đau mạnh tương tự aspirin. Tác dụng chống viêm xuất hiện tối đa sau 2 ngày điều trị.
  - + Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu kém aspirin
- **Dược động học**: hấp thu tốt qua niêm mạc tiêu hóa, gần khoảng trên 90 % vào protein huyết tương. Thải chính qua nước tiểu.
- **Tác dụng không mong muốn**: tương tự như các CVPS, ngoài ra còn gặp nhìn mờ, giảm thị lực, rối loạn nhận màu sắc, rối loạn thính giác (ù tai), viêm thận kẽ....
- **Chỉ định**
  - + Giảm đau nhẹ và vừa trong thống kinh, nhức đầu, đau răng...
  - + Chỉ định chính trong viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp thiếu niên,

viêm cứng khớp, viêm cơ...

– **Chế phẩm và liều dùng**

+ **Ibuprofen**

BD : Brufen, mofen

Người lớn uống 1,2 - 1,8g/ngày chia 4 lần. Khi cần có thể tăng liều, tối đa  $\leq 3,2$  g/ngày, sau 1 - 2 tuần chuyển liều duy trì 0,6 - 1,2g/ngày.

Điều trị viêm khớp dạng thấp thiếu niên uống 30 - 40mg/kg/ngày chia 4 lần.

Đặt hậu môn liều tương tự uống

Viên nén: 100mg, 200mg, 300mg, 400mg

Viên nang: 200mg

Viên đạn: 500mg, Kem 5%

+ **Naproxen**

BD: alprofen, anapran, nyran...:

Uống 250mg/lần, ngày 2 lần.

Viên nén: 250mg, 500mg

+ **Fenoprofen**

BD : (fepron, nalfon...)

Uống 600mg/lần, ngày 4 lần

Viên nén : 300mg, 600mg

+ **Ketoprofen**

BD : (profenid, kefenin...)

Uống 50mg/lần, ngày 2 - 4 lần. Viên giải phóng chậm uống 150mg/lần/ngày.

Viên nang: 50mg

Viên nén giải phóng chậm: 150mg

## 2.6. Dẫn xuất của acid phenylacetic

Đại diện duy nhất của nhóm là “**Diclofenac**”

BD: Rhumalgan, tratul, voltaren...

– **Tác dụng**: chống viêm, giảm đau và giảm sốt mạnh (tác dụng chống viêm tương tự aspirin)

– **Dược động học**

+ Hấp thu dễ qua niêm mạc tiêu hoá, thức ăn làm chậm hấp thu. Phân phối nhiều vào khớp (nồng độ trong bao hoạt dịch đạt tối đa sau uống 4 - 6 giờ).

+ Tác dụng xuất hiện sau uống 1 - 2 giờ, sau tiêm bắp 20 - 30 phút, sau đặt trực tràng 30 - 60 phút.

+  $T_{1/2}$  trong huyết tương 1 - 2 giờ,  $t_{1/2}$  thải trừ khỏi bao hoạt dịch là 3 - 6 giờ

+ Thải qua thận 60% liều dùng dưới dạng chất chuyển hoá, 1% ở dạng chất mẹ,

phần còn lại thải qua mật và phân.

– **Tác dụng không mong muốn:** ngoài các tác dụng trên tiêu hoá như các thuốc CVPS, đôi khi còn gặp viêm gan, vàng da, ù tai.

– **Chỉ định**

+ Điều trị viêm khớp mạn, thoái hoá khớp, viêm đa khớp dạng thấp...

+ Giảm đau trong đau bụng kinh, đau do sỏi, đau dây thần kinh...

– **Cách dùng và liều lượng**

+ Uống 100 - 150mg/ngày chia 2 - 3 lần hoặc tiêm bắp 75mg/lần, ngày 1 - 2 lần.

+ Viên nén: 25mg, 50mg, 100mg

Viên đạn: 25mg, 50mg

Ống tiêm; 2ml = 75mg, 3ml = 75mg

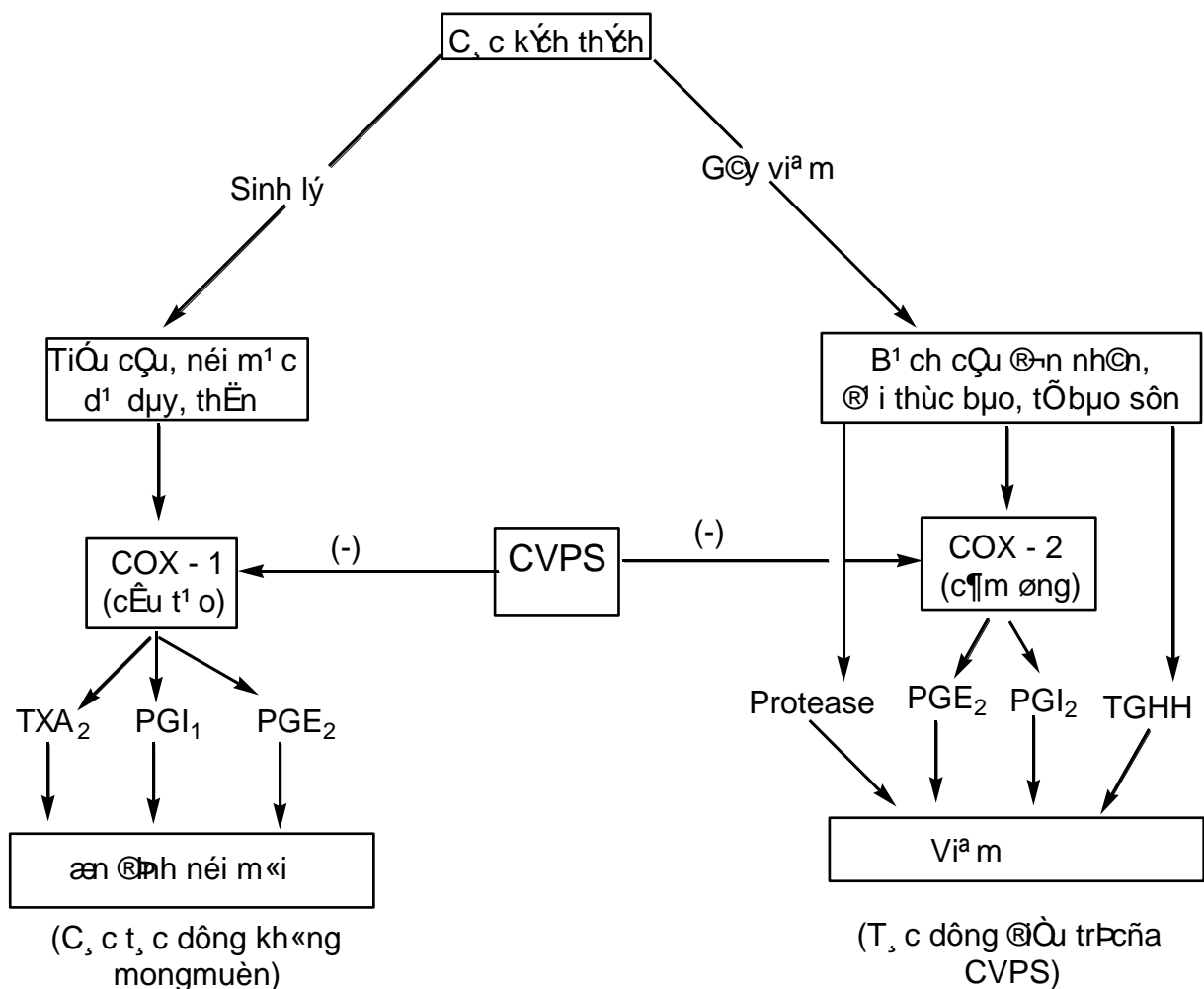
Thuốc mỡ 10mg/g

## **2.7. Thuốc chống viêm ức chế chọn lọc COX - 2**

– Có nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò của 2 isoenzym COX - 1 và COX - 2 trong tổng hợp prostaglandin từ acid arachidonic

+ COX - 1 : là enzym tham gia tổng hợp các PG có tác dụng “bảo vệ” sự ổn định nội môi như bảo vệ niêm mạc dạ dày, chống ngưng kết tiểu cầu, giữ cho hoạt động sinh lý của thận bình thường. Do đó COX - 1 được gọi là enzym “giữ nhà”.

+ COX - 2 : là enzym có khả năng gây cảm ứng, nhất là trong các phản ứng viêm. Các kích thích viêm hoạt hoá COX - 2 của các bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào màng hoạt dịch, tế bào sụn... để tổng hợp các PG gây ra triệu chứng viêm



### Vai trò của isoenzym COX - 1 và COX - 2

#### – Đặc điểm tác dụng

- + Thuốc ức chế chọn lọc trên COX - 2 hơn, nên tác dụng chống viêm mạnh
- + Thuốc ức chế COX - 1 yếu, nên tác dụng không mong muốn về tiêu hoá, máu, thận, con hen ... giảm rõ rệt (chỉ còn 0,1 - 1%).
- + Thời gian bán thải dài, khoảng 20 giờ nên chỉ cần uống ngày 1 lần
- + Hấp thu dễ qua niêm mạc tiêu hoá, dễ thấm vào các mô và dịch bao khớp nên có nồng độ cao trong mô viêm. Chỉ định tốt trong viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp.
- + Vì tác dụng ngưng kết tiểu cầu phụ thuộc và COX - 1 nên các thuốc nhóm này không dùng để dự phòng điều trị nhồi máu cơ tim (vẫn dùng aspirin)

#### – Một số chế phẩm hiện có

\* *Etodolac* (xem mục 2.3.3)

\* *Celecoxib* (celebrex)

BD : Axocexib

+ **Tác dụng**

Là thuốc thuộc nhóm coxib. Ức chế COX - 2 mạnh hơn COX - 1 từ 100 - 400 lần  
Thuốc có tác dụng hạ sốt, giảm đau và chống viêm,  $t_{1/2} = 11,2$  giờ. Sinh khả dụng 90%

+ **Chỉ định**

Điều trị viêm xương khớp

Giảm đau trong các cơn đau cấp: đau răng, đau sau phẫu thuật, ...

+ **Tác dụng không mong muốn** : so với các thuốc CVPS khác thì nhóm này ít gây tác dụng trên tiêu hóa. Nhưng thuốc gây nhiều bất lợi khác như : gây phù, tăng huyết áp, suy tim, trầm cảm, lú lẫn, độc với gan....Nên hiện nay đã khuyến cáo không nên dùng.

+ **Liều dùng** : viêm xương khớp uống 100 - 200 mg/ lần , ngày 2 lần. Viêm đa khớp dạng thấp uống 200mg/ lần, ngày 2 lần.

Viên nang: 100mg, 200mg

\* **Rofecoxib**

Là thuốc thuộc nhóm coxib, ức chế chọn lọc COX - 2 mạnh hơn COX - 1 là 800 lần,  $t_{1/2} = 17$  giờ. Tác dụng và chỉ định tương tự celecoxib.

Tác dụng không mong muốn : tương tự celecoxib, nặng nhất là rất độc với thận

Viêm khớp uống liều 12,5 - 25mg/ngày. Đau cấp uống 50mg/lần/ngày. Một đợt không quá 5 ngày.

Viên nén: 12,5mg, 25mg

## 2.8. Dẫn xuất para aminophenol

### 2.8.1. Paracetamol

BD: Anobel, acemol, acephen, apo - acetaminophen, efferalgan, pacemol, pamidol, tempo...

– **Đặc điểm tác dụng**

+ Tác dụng giảm đau và hạ sốt tương tự aspirin

+ Không có tác dụng chống viêm nên nhiều tác giả không xếp paracetamol vào nhóm thuốc CVPS.

+ Liều điều trị rất ít gây tác dụng không mong muốn trên các cơ quan.(vì paracetamol không tác dụng trên cyclooxygenase toàn thân , chỉ tác động trên cyclooxygenase/prostaglandin của hệ thần kinh trung ương).

+ Thuốc không tác dụng trên tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu.

– **Dược động học**

+ Hấp thu gần hoàn toàn qua tiêu hoá, thức ăn làm chậm hấp thu thuốc. Nồng độ tối đa trong máu đạt được trong vòng 30 - 60 phút sau khi uống.

+ Phân phối nhanh và đồng đều trong phần lớn các mô, 25% thuốc trong máu gắn với protein huyết tương

+ Chuyển hoá phần lớn ở gan, một phần nhỏ ở thận. Thải trừ chính qua thận.  $t_{1/2}$  là 1,25 - 3 giờ.

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Liều điều trị hầu như không gây tác dụng không mong muốn.

+ Liều cao (> 10g) gây hoại tử tế bào gan, tiến triển tới tử vong sau 5 - 6 ngày. Nguyên nhân là do paracetamol bị oxy hoá ở gan tạo ra N - acetyl parabenzoquinonimin. Chất chuyển hoá này bình thường phản ứng với glutathion và bị khử hoạt tính. Khi uống liều quá cao, chất chuyển hoá tạo thành với lượng nhiều, đủ làm cạn kiệt glutathion của gan, lúc này paracetamol phản ứng với protein gan gây hoại tử tế bào gan. Điều trị sớm bằng N - acetyl - cystein là tiền thân của glutathion.

– **Chỉ định**

+ Điều trị các chứng đau từ nhẹ đến vừa.

+ Hạ sốt do mọi nguyên nhân.

– **Chống chỉ định** : không được dùng cho người bệnh gan nặng

– **Cách dùng và liều lượng**: thường dùng đường uống. Với người bệnh không uống được có thể đặt thuốc vào trực tràng. Không được tự ý dùng quá 10 ngày ở người lớn và quá 5 ngày ở trẻ em. Vì khi bị đau kéo dài như vậy có thể là một triệu chứng của bệnh lý khác, nên phải đi khám bệnh để được chẩn đoán và điều trị có giám sát.

+ Người lớn và trẻ > 11 tuổi uống hoặc đặt trực tràng 0,3 - 0,6g/ lần cách 4 - 6 giờ. Tối đa  $\leq 4g/ngày$ .

+ Trẻ em : 11 tuổi : 500mg/lần, 9 - 10 tuổi : 400mg/lần, 6 - 8 tuổi : 300mg/lần, 4 - 5 tuổi : 250mg/lần, 2 - 3 tuổi : 160mg/lần.

Trẻ em 1 - 2 tuổi : 120mg/lần, 4 - 11 tháng : 80mg/lần, trẻ < 3 tháng : 40mg/lần.

+ Để tránh ngộ độc do quá liều ở trẻ em, nên dùng liều không quá 10 - 15mg/kg/lần.

+ **Dạng thuốc**:

Viên nang hay nén: 500mg

Nang chứa bột pha dung dịch: 80mg

Viên nén nhai: 80mg, 100mg, 500mg

Viên nén bao phim: 325mg, 500mg

Thuốc đạn: 80mg, 120mg, 150mg, 300mg, 325mg, 650mg

Dạng viên kết hợp với clopheniramin, codein, cafein, ephedrin...

## 2.8.2. Phenacetin

Tác dụng giảm đau và hạ sốt tương tự paracetamol. Có trong thành phần của nhiều biệt dược phối hợp thuốc. Tuy nhiên, do có nhiều độc tính ( gây methemoglobin



và hoại tử gan) cho nên nhiều nước đã không còn dùng nữa.

## **2.9. Dẫn xuất acid acetic**

### ***“Ketorolac”***

BD: Ketanov, ketonic, torvin...

- Thuốc có tác dụng giảm đau, chống viêm và hạ nhiệt. Tác dụng giảm đau mạnh hơn tác dụng chống viêm. Không gây nghiện, không gây ức chế hô hấp
- Tác dụng không mong muốn
  - + Thần kinh: đau đầu, chóng mặt và buồn ngủ
  - + Tiêu hoá: khó tiêu, buồn nôn, đau và kích ứng
  - + Suy thận cấp và tăng kali huyết
- Chỉ định
  - + Điều trị ngắn ngày đau vừa tới nặng: đau sau phẫu thuật, dùng thay thế chế phẩm opioid
  - + Dùng tại chỗ để điều trị viêm kết mạc dị ứng theo mùa
- Cách dùng và liều lượng
  - + Tiêm bắp (chậm và sâu trong cơ) liều duy nhất 60mg/ngày hoặc 30mg/lần, cách 6 giờ, Tiêm tĩnh mạch chậm (trong 15 giây) 30mg/lần/ngày hoặc chia vài lần cách 6 giờ (người suy thận phải giảm liều).
  - + Uống (sau liệu pháp tiêm) 10 - 20 mg/lần, cách 4 - 6 giờ. Tối đa 40mg/ngày
  - + Viên nén: 10mg
  - Ống tiêm 1ml = 10mg, 15mg, 30mg

## **3. Những vấn đề chung**

### **3.1. Nguyên tắc sử dụng**

- Uống trong hoặc sau ăn để tránh kích ứng dạ dày.
- Không chỉ định cho bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày. Trường hợp cần thiết, phải dùng cùng chất bảo vệ niêm mạc.
- Chỉ định thận trọng với người bệnh viêm thận, suy gan, cơ địa dị ứng, cao huyết áp.
- Điều trị kéo dài, cần kiểm tra định kỳ (2 tuần một lần) công thức máu và chức phận thận.
- Dùng liều cao để tấn công chỉ nên kéo dài 5 - 7 ngày, sau đó tìm liều thấp có tác dụng để duy trì.
- Không phối hợp các CVPS với nhau vì làm tăng độc tính của nhau.

### **3.2. Các tác dụng không mong muốn chung**

- Loét dạ dày - ruột
- Kéo dài thời gian chảy máu do ức chế ngưng kết tiểu cầu.

- Gây hoại tử gan và sau là viêm thận kẽ mạn tính, giảm chức phận cầu thận
- Với phụ nữ có thai:
  - + Dễ gây quái thai trong 3 tháng đầu
  - + Trong 3 tháng cuối dễ gây các rối loạn ở phổi, liên quan đến việc đóng ống động mạch của bào thai trong tử cung. Thuốc làm giảm PGE và PGF có thể kéo dài thời gian mang thai, làm chậm chuyển dạ vì 2 PG này làm tăng co bóp tử cung, trước đây vài giờ sự tổng hợp 2 PG này tăng mạnh
- Mọi CVPS đều có khả năng gây cơn hen giả và tỷ lệ những người hen không chịu thuốc cao

### **3.3. Tương tác thuốc**

- Không dùng CVPS với:
  - + Thuốc chống đông máu nhất là loại kháng vitamin K
  - + Thuốc lợi niệu và hạ huyết áp, vì CVPS ức chế tổng hợp cả các PG gây giãn mạch
  - + Litium: vì thuốc làm giảm thải trừ lithium qua thận gây tích lũy
- CVPS làm tăng tác dụng của phenytoin và sulfamid hạ đường huyết do đẩy các thuốc này ra khỏi protein huyết tương
- Làm giảm tác dụng của meprobamat, androgen, lợi niệu furocemid do làm tăng giáng hoá hoặc đối kháng tại nơi tác dụng

### **LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày các tác dụng chính và cơ chế tác dụng của nhóm thuốc hạ sốt - giảm đau - chống viêm?
2. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định và liều dùng của các thuốc đại diện trong mỗi nhóm?
3. Trình bày nguyên tắc sử dụng và các tác dụng không mong muốn của thuốc hạ sốt - giảm đau - chống viêm ?

## **THUỐC CHỮA GOUT**

### **(Sinh viên tự nghiên cứu)**

Mục tiêu: Trình bày được tác dụng và cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, cách dùng và liều lượng của 4 thuốc chữa gout trong bài

## 1. Đại cương

– Gout là bệnh do tăng acid uric – máu, trong dịch bao khớp có nhiều tinh thể urat - sản phẩm chuyển hoá cuối cùng của purin. Trong bệnh gout acid uric máu có thể tăng tới 8,8mg/100ml (bình thường là 2 -5mg/100ml).

– Nguyên nhân gây tăng acid uric máu:

Tăng bẩm sinh (bệnh Lesch- Nyhan).

Bệnh gout nguyên phát: do rối loạn chuyển hoá acid uric, do di truyền.

Bệnh gout thứ phát: do ăn nhiều thức ăn có chứa purin (gan, thịt, cá, nấm, tôm, cua), do tăng thoái giáng purin nội sinh (các bệnh gây phá huỷ nhiều tế bào tổ chức) hay dùng thuốc diệt tế bào K, do giảm thải acid uric qua thận.

– Sinh bệnh học của acid uric: khi lượng acid uric tăng cao trong máu và tổng lượng acid uric tăng trong cơ thể, sẽ gây lắng đọng acid này ở tổ chức và cơ quan dưới dạng tinh thể acid uric hay urat monosodic, cụ thể:

+ Lắng đọng ở màng hoạt dịch gây viêm khớp

+ Lắng đọng ở thận (nhu mô thận và đài bể thận)

+ Lắng đọng ở các nội tạng và cơ quan khác: sụn xương, gân (gân achille, gân duỗi các ngón), tổ chức dưới da (khuỷu, mắt cá, gôi), thành mạch, tim, mắt.

– Vai trò của acid uric trong viêm khớp: trong bệnh gout acid uric lắng đọng ở màng hoạt dịch sẽ gây các phản ứng, cụ thể

+ Hoạt hoá yếu tố Hageman tại chỗ, từ đó kích thích các tiền chất gây viêm tạo ra phản ứng viêm ở màng hoạt dịch.

+ Từ phản ứng viêm, các bạch cầu sẽ tập trung tới ổ viêm, thực bào các vi tinh thể urat, giải phóng ra enzym tiêu thể của bạch cầu (lysozim). Các enzym này cũng là tác nhân gây viêm.

+ Phản ứng viêm của màng hoạt dịch sẽ làm tăng chuyển hoá, sinh nhiều acid lactic tại chỗ và làm giảm pH, môi trường càng toan thì urat càng lắng đọng nhiều và phản ứng viêm ở đây trở thành vòng khép kín liên tục, viêm sẽ kéo dài. Trên lâm sàng thấy 2 thể bệnh: gout cấp (viêm diễn biến trong một thời gian ngắn rồi chấm dứt) và gout mạn (viêm liên tục).

– Các thuốc điều trị gout cấp: tốt nhất là colchicin, ngoài ra, còn dùng thuốc CVPS như: phenylbutazon, indometacin, loại ức chế COX - 2 hoặc corticoid.

– Điều trị gout mạn tính dùng thuốc tăng thải acid uric qua nước tiểu như probenecid, sulfinpyrazol và alopurinol.

## 2. Các thuốc

### 2.1. Colchicin

BD: Colgout, coluric, kolsin...

#### – Tác dụng và cơ chế tác dụng

+ Thuốc làm ngừng tạo acid uric ở các mô do ức chế sự di chuyển của bạch cầu, ức chế hoạt tính thực bào của bạch cầu hạt, làm ngừng tạo thành acid lactic, giữ cho pH tại chỗ bình thường vì pH là yếu tố tạo điều kiện cho các tinh thể monosodium urat kết tủa tại các mô khớp. .

+ Thuốc có tác dụng chống viêm không đặc hiệu do làm giảm di chuyển bạch cầu, ức chế hướng hóa động của bạch cầu.

+ Trong quá trình tiêu hoá các tinh thể urat, bạch cầu hạt sản xuất glycoprotein, chất này là nguyên nhân gây cơn gout cấp tính. Colchicin ngăn cản sản xuất glycoprotein của bạch cầu hạt, nên chống được cơn gout.

+ Do ngăn cản sự phân bào của tế bào động vật thuốc gây ra các tác dụng có hại trên các mô đang tăng sinh như tuỷ xương, da và lông tóc.

+ Thuốc không ảnh hưởng đến sự thải trừ acid uric ở thận và không làm giảm acid uric máu.

#### – Dược động học

+ Hấp thu nhanh qua đường uống, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau uống 2 giờ.

+ Phân phối vào các mô, nhất là niêm mạc ruột, gan, thận, lách trừ cơ tim, cơ vân và phổi.

+ Chuyển hoá ở gan, thải chủ yếu theo phân và nước tiểu

#### – Tác dụng không mong muốn

+ Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng... do tổn thương tế bào biểu mô niêm mạc tiêu hoá.

+ Ức chế tuỷ xương, rụng tóc, viêm thần kinh ngoại biên, độc với thận.

#### – Chỉ định

+ Điều trị gout cấp (95%)

+ Phòng ngừa cơn cấp ở bệnh nhân gout mạn tính

#### – Cách dùng và liều lượng

+ Điều trị gout cấp: ngày đầu uống 3mg chia 3 lần, ngày thứ 2 uống 2mg chia 2 lần và từ ngày thứ 3 đến thứ 7, uống 1mg vào buổi tối. Trong cơn cấp tiêm vào tĩnh mạch liều đầu là 2mg, khi tiêm hoà 1 ống vào 10 - 20ml dung dịch natriclorua 0,9%, sau cứ cách 6 giờ lại tiêm 0,5mg cho đến khi đạt hiệu quả điều trị. Liều tối đa ≤ 4mg/ngày, sau đó phải nghỉ 7 ngày.

+ Điều trị gout mạn tính uống 1mg/ngày vào buổi tối

+ Dự phòng tái phát uống 0,5mg/lần, tuần 2 - 4 lần

Viên nén: 0,5mg, 1mg

Ống tiêm 2ml = 1mg

## 2.2. Probenecid

BD: Bennemid, benuryl, probalan...

### – Tác dụng và cơ chế

+ Liều điều trị làm tăng thải acid uric ( ngược lại liều thấp làm giảm thải )

Cơ chế: probenecid ức chế cạnh tranh hệ vận chuyển anion gây ức chế hấp thu acid uric ở ống thận nên làm tăng thải acid này qua nước tiểu. Khi nồng độ acid uric máu giảm các tinh thể urat ở các khớp sẽ tan và trở lại máu rồi thải trừ dần ra khỏi cơ thể.

+ Thuốc còn ức chế tranh chấp quá trình thải trừ chủ động tại ống lượn gần của một số acid yếu như penicilin, para aminosalicylat, salicylat, clorothiazid, indometacin, ...

+ Probenecid không có tác dụng giảm đau nên có thể dùng cùng paracetamol. Không dùng cùng salicylat vì probenecid bị giảm tác dụng.

### – Dược động học

Thuốc được hấp thu nhanh qua ruột vào máu. Thải qua thận phần lớn dưới dạng glucuro - hợp, t/2 khoảng 6 - 12 giờ.

### – Tác dụng không mong muốn

Ít gặp (2 - 8%) như buồn nôn, nôn, mẩn đỏ ở da, sốt.

Khi thải nhiều acid uric có thể gây cản sỏi urat với cơn đau quặn thận.

### – Chỉ định

+ Điều trị gout mạn tính, thường phối hợp với colchicin và các thuốc chống viêm.

+ Phối hợp với penicilin để kéo dài tác dụng của penicilin.

### – Cách dùng và liều lượng

+ Điều trị gout: tuần đầu uống 0,5g/ngày, tăng dần liều từng tuần, duy trì 1 - 1,5g/ngày chia vài lần (tối đa 2g/ngày). Uống nhiều nước để tránh sỏi urat ở thận. Dùng hàng năm, có thể dùng với allopurinol, sulfinpyrazon

+ Phụ trị niệu pháp penicilin người lớn uống 4 viên/ngày trong thời gian dùng penicilin.

Viên nén : 250mg, 500mg

## 2.3. Sulfinpyrazon

BD: Anturan, anturano, aturon, falizal...

– Công thức gần giống phenylbutazol. Gây tăng thải acid uric mạnh do ngăn cản tái hấp thu acid này ở ống thận (giống cơ chế probenecid).

- Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hoá
- Tác dụng không mong muốn: giống phenylbutazon về tai biến trên máu, rối loạn tiêu hoá gặp khoảng 10% người bệnh
- Dùng cùng salicylat làm mất tác dụng của thuốc do tranh chấp khi vận chuyển qua ống thận và khi gắn vào protein huyết tương.
- Chỉ định: điều trị gout mạn, chứng tăng acid uric máu do thuốc lợi niệu
- Cách dùng và liều lượng: uống 100mg/lần, ngày 2 - 3 lần, uống vào bữa ăn để tránh kích ứng dạ dày và uống nhiều nước trong ngày.

Viên nén: 100mg, 200mg

## 2.4. Allopurinol

BD: Adenock, alinol, allozym...

- **Tác dụng:** làm giảm nồng độ acid uric trong máu
  - Cơ chế tác dụng: Allopurinol ức chế mạnh xanthin oxydase - enzym có vai trò chuyển các tiền chất hypoxanthin và xanthin thành acid uric, nên làm giảm acid uric máu. Như vậy, thuốc ngăn được sự tạo sỏi acid uric trong thận
  - **Tác dụng không mong muốn**
    - + Phản ứng quá mẫn khoảng 3% (mẩn da, sốt, giảm bạch cầu, gan to, đau cơ).
    - + Nôn, nhức đầu, cơn gout kịch phát cấp (do sự huy động acid uric từ các mô dự trữ, khi đó phối hợp điều trị bằng colchicin).
  - **Dược động học**
    - + Hấp thu khoảng 80% khi uống, nồng độ tối đa đạt sau uống 30 - 60 phút.
    - + Chất chuyển hoá alloxanthin vẫn còn hoạt tính, vì thế tác dụng kéo dài. Liều dùng ngày uống 1 lần
  - **Chỉ định**
    - + Điều trị gout mạn tính
    - + Tăng acid uric máu thứ phát do điều trị bằng thuốc chống ung thư, thuốc lợi niệu thiazid...
    - + Sỏi thận
  - **Cách dùng và liều lượng**
    - Người lớn : trung bình uống 100 - 400mg/ngày chia 2 - 4 lần. Bệnh nặng 600 - 800mg/ngày
    - Trẻ em : 6 - 15 tuổi uống 100mg/lần, ngày 3 lần. Trẻ < 6 tuổi uống 50mg/lần, ngày 3 lần.
- Viên nén: 100mg, 300mg

LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày nguyên nhân gây tăng acid uric và vai trò của acid này trong bệnh viêm khớp.
2. Trình bày tác dụng, cơ chế, chỉ định, chống chỉ định và liều lượng của 4 thuốc chữa gout trong bài

## **THUỐC KHÁNG SINH**

Mục tiêu:

1. Trình bày cơ chế tác dụng và phổ tác dụng của các nhóm kháng sinh kháng khuẩn.

2. Trình bày chỉ định, chống chỉ định và liều dùng của các thuốc kháng sinh đại diện trong các nhóm.
3. Trình bày và phân tích nguyên tắc sử dụng và phối hợp thuốc kháng sinh.

## 1. Đại cương

### 1.1. Định nghĩa

Năm 1928 Alexander Fleming phát hiện ra khả năng kháng khuẩn của nấm penicillium notatum. Năm 1941 penicilin G (kháng sinh đầu tiên) chính thức được dùng trong lâm sàng, mở đầu cho thời đại kháng sinh.

Năm 1942 Wakman (người phát hiện ra streptomycin và được giải Nobel) đã định nghĩa về kháng sinh như sau: “ một chất hay một hợp chất có tính kháng sinh là chất do các vi sinh vật sản xuất ra, có khả năng ức chế hoặc tiêu diệt các vi khuẩn khác”.

Năm 1950, Baron đã bổ xung định nghĩa kháng sinh như sau: “ kháng sinh là những chất được tạo ra bởi những cơ thể sống, có khả năng ức chế sự phát triển hay sự tồn tại của một hay nhiều loài vi sinh vật ở nồng độ thấp”.

Sau này, với sự phát triển của Y học, ngoài kháng sinh có nguồn gốc sinh học, người ta đã bán tổng hợp được các kháng sinh tự nhiên (cloramphenicol), tổng hợp nhân tạo các chất có tính kháng sinh (sulfamid, quinolon) và chiết xuất từ vi sinh vật những chất diệt tế bào ung thư (actinomycin). Nên kháng sinh được định nghĩa như sau:

***“ Kháng sinh là những chất có nguồn gốc vi sinh vật hoặc những chất hoá học bán tổng hợp hay tổng hợp, có khả năng đặc hiệu kìm hãm sự phát triển hoặc diệt được vi khuẩn với nồng độ rất thấp”.***

**1.2. Phổ tác dụng :** mỗi kháng sinh chỉ có tác dụng trên một số chủng vi khuẩn nhất định, gọi là phổ tác dụng của kháng sinh (hay phổ kháng khuẩn ).

### 1.3. Tác dụng trên vi khuẩn

- Kháng sinh ức chế sự phát triển của vi khuẩn gọi là kháng sinh kìm khuẩn.
- Kháng sinh huỷ hoại vĩnh viễn được vi khuẩn gọi là kháng sinh diệt khuẩn.

**1.4. Phân loại kháng sinh :** dựa theo tác dụng điều trị, kháng sinh được chia 3 loại:

Kháng sinh kháng khuẩn \*\*\*

Kháng sinh kháng nấm

Kháng sinh chống ung thư

Trong nội dung bài sẽ chỉ trình bày về kháng sinh kháng khuẩn - là nhóm kháng sinh được dùng nhiều nhất.

Dựa vào cấu trúc hoá học và phổ tác dụng, các kháng sinh kháng khuẩn được



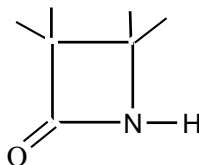
phân thành 9 nhóm sau:

- Nhóm  $\beta$  - lactam (gồm các penicilin và các cephalosporin)
- Nhóm aminoglycosid (hay aminosid)
- Nhóm phenicol
- Nhóm tetracyclin
- Nhóm macrolid
- Nhóm lincosamid
- Nhóm rifamycin (xem trong bài thuốc chữa lao)
- Nhóm peptid
- Nhóm kháng sinh tổng hợp gồm:
  - + Quinolon
  - + Dẫn xuất 5 - nitro imidazol

## 2. Các nhóm thuốc kháng sinh

### 2.1. Nhóm $\beta$ - lactam

- Trong cấu trúc có vòng  $\beta$  - lactam. Vòng này quyết định hoạt tính kháng sinh.



#### – Cơ chế tác dụng của các $\beta$ -lactam

Các thuốc trong nhóm tạo phức bền với transpeptidase, enzym xúc tác cho phản ứng tạo cầu peptid, nối các peptidoglycan để tạo vách tế bào vi khuẩn. Kết quả, vi khuẩn không tạo được vách nên bị tiêu diệt.

Là nhóm kháng sinh diệt khuẩn, nhóm này được chia thành 2 nhóm nhỏ: các penicilin và các cephalosporin.

#### 2.1.1. Các *penicilin* (có tính acid)

Penicilin là kháng sinh được Fleming tìm ra 1928 từ nấm *penicillium notatum* hay *penicillium chrysogenum*, penicilin G là kháng sinh đầu tiên của nhóm được sử dụng trong điều trị.

##### 2.1.1.1. *Benzylpenicilin*

TK: Penicilin G potassium (Na), penicilin G sodium (K)

#### – Tính chất

Dạng bột trắng, bền ở nhiệt độ thường, dễ hút ẩm và bị làm giảm tác dụng.

Dung dịch nước phải bảo quản lạnh và chỉ vững bền ở PH = 6 - 6,5. Thuốc mất

tác dụng nhanh ở PH < 5 hoặc PH > 7,5.

– **Phổ tác dụng**

+ Cầu khuẩn gram (+): liên cầu (loại  $\beta$  - tan huyết), phế cầu và tụ cầu không sản xuất penicilinase (penicilinase là enzym do vi khuẩn tiết ra mở được vòng  $\beta$  - lactam làm kháng sinh mất tác dụng).

+ Cầu khuẩn gram (-): lậu cầu, màng não cầu.

+ Trực khuẩn gram (+) ưa khí (than, subtilis, bạch hầu...) và kỵ khí (clostridium hoại thư sinh hơi...).

+ Xoắn khuẩn, đặc biệt là xoắn khuẩn giang mai ( treponema pallidum)

Thuốc không tác dụng trên các trực khuẩn gram (-) và bị  $\beta$  - lactamase (hay penicilinase) của nhiều vi khuẩn phá hủy.

– **Dược động học**

+ Bị dịch vị phá hủy nên không uống, tiêm bắp nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 15 - 30 phút (300mcg - 400mcg/ml ), nhưng giảm nhanh (sau 4 giờ nồng độ huyết tương chỉ còn 3 - 4 mcg/ml). Vì vậy, phải tiêm cách 4 giờ 1 lần.

+ Thuốc gắn vào protein huyết tương 40 - 60%. Thẩm thấu vào các mô, khó thẩm thấu vào xương và não. Khi màng não viêm, nồng độ trong dịch não tủy = 1/10 nồng độ trong huyết tương. Qua được rau thai và sữa. Người bình thường  $t_{1/2}$  khoảng 30 - 60 phút.

+ Thải qua thận 60 - 70% ở dạng không còn hoạt tính, phần còn lại vẫn còn hoạt tính. Probenecid ức chế thải penicilin G qua thận.

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Rất ít độc, song là thuốc kháng sinh có tỷ lệ dị ứng cao (1 - 10%): từ phản ứng rất nhẹ đến tử vong do choáng phản vệ (dị ứng chéo với mọi  $\beta$  - lactam và cephalosporin). Vì vậy, trước khi dùng phải khai thác kỹ tiền sử dị ứng của người bệnh.

+ Bệnh não cấp: có thể gặp sau truyền tĩnh mạch lượng lớn (trên 30 triệu UI/ngày).

+ Chảy máu: có thể gặp khi dùng liều hơn 40 triệu UI/ngày (do giảm kết dính tiểu cầu).

+ Loạn khuẩn ở ruột.

– **Chỉ định**

+ Nhiễm khuẩn do liên cầu, phế cầu, tụ cầu như thấp khớp cấp, nhiễm khuẩn hô hấp, viêm nội tâm mạc cấp và bán cấp, viêm xoang, nhiễm khuẩn huyết,...

+ Viêm màng não do não mô cầu

+ Nhiễm khuẩn do lậu, giang mai, than, hoại thư sinh hơi, uẩn ván...

( Nhìn chung thuốc tác dụng trên các vi khuẩn còn nhạy cảm theo phổ tác dụng)

– **Chống chỉ định:** người mẫn cảm với thuốc

– **Cách dùng và liều lượng**

Dùng đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.

+ Liều trung bình: người lớn tiêm bắp 2 - 4 triệu UI/ngày, chia 3 - 4 lần. Trẻ em liều trung bình 100.000 UI/kg/ngày, chia 3 - 4 lần.

+ Trường hợp bệnh nặng (như viêm nội tâm mạc, viêm màng não do não mô cầu, nhiễm khuẩn huyết...), tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch người lớn 12.000.000 - 16.000.000UI/ ngày, tối đa ≤ 30.000.000UI/ ngày .Trẻ em 170.000 - 300.000 UI/kg/ngày, chia 3 - 4 lần.

+ Lọ thuốc bột pha tiêm: 500.000 UI, 1.000.000 UI.

1mg penicilin G sodium tương đương 1.670 UI và 1mg penicilin G potassium tương đương 1.600UI

### **2.1.1.2. Dẫn xuất của penicilin G**

– **Benzathin penicilin**

BD: extencilin, bicilin

+ Tiêm bắp liều 600. 000 UI tác dụng kéo dài 2 tuần, tiêm liều 1.200.000 UI tác dụng kéo dài 3 - 4 tuần. Do có nồng độ thấp trong máu, nên thuốc chỉ tác dụng với các vi khuẩn nhạy cảm ( xoắn khuẩn giang mai và liên cầu nhóm A).

+ Chỉ định: điều trị giang mai, dự phòng thấp khớp tái phát và nhiễm khuẩn hô hấp do liên cầu nhóm A (streptococcus).

+ Liều cho người lớn:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên tiêm bắp liều duy nhất 1.200.000 UI.

- Giang mai giai đoạn đầu (< 1 năm ): 2.400.000 UI, tiêm liều duy nhất ở 2 vị trí.

- Giang mai đã kéo dài hơn 1 năm: tiêm bắp 2.400.000 UI ở 2 vị trí, tuần 1 lần, trong 3 tuần.

- Phòng thấp khớp tái phát: tiêm bắp 1.200.000 UI/lần, cứ 3 - 4 tuần tiêm 1 lần hoặc 600.000UI/lần, tháng tiêm 2 lần.

+ Liều ở trẻ em:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên tiêm bắp 25.000 - 50.000UI/kg/ngày (liều duy nhất), tối đa 1.200.000UI.

- Giang mai bẩm sinh không triệu chứng : tiêm bắp 1 liều 50.000UI/kg.

- Giang mai đã kéo dài trên một năm: tiêm bắp 50.000UI/kg , tuần 1 lần, trong 3 tuần (tối đa 2.400.000 UI/lần).

- Phòng thấp khớp tái phát: tiêm bắp 25.000 - 50.000UI/kg , 3 – 4 tuần tiêm lần (tối đa 1.200.000UI/lần).

Lọ bột pha tiêm: 600.000UI, 1.200.000UI, 2.400.000UI.

### **– Procain penicilin**

+ Penicilin G phản ứng với procain sẽ tạo dạng muối ít tan, nên khi tiêm bắp thuốc đọng lại ở mô, từ đó thuốc được hấp thu chậm và thủy phân dần thành penicilin G cho tác dụng.

+ Khi tiêm bắp procain penicilin, nồng độ penicilin G trong huyết tương kéo dài hơn nhưng thấp hơn so với khi tiêm bắp 1 liều penicilin G.

+ Chỉ định : tương tự penicilin G

+ Cách dùng và liều lượng: tiêm bắp sâu ngày 1 lần

Trẻ em > 1 tháng tuổi : 25.000 - 50.000 UI/kg. Trẻ em sơ sinh: 50.000UI/kg

Bệnh do liên cầu beta tan huyết nhóm A : 600.000 - 1.200.000UI/ ngày x 10 ngày.

Bệnh than : 600.000 - 1.200.000 UI/ngày x 5 ngày.

Bạch hầu: trẻ em 25.000 - 50.000 UI/kg/ngày chia 2 lần x 14 ngày

Lậu cấp : người lớn và trẻ em nặng > 45kg, dùng liều duy nhất 4.800.000 UI, tiêm 2 vị trí, uống đồng thời 1g probenecid.

Hỗn dịch nước tiêm bắp : 300.000 UI, 500.000 UI, 600.000 UI; 1.200.000 UI ;2.400.000 UI,

Bột pha tiêm : lọ 0,8g; 1,2g ; 2,4g ; 3g.

Lọ thuốc tiêm 10ml (300.000UI)

#### **2.1.1.3. Phenoxymethyl penicilin**

TK: Penicilin V

BD: Oracilin, ospen...

Do có nhóm phenoxy trong cấu trúc, nên thuốc không bị dịch vị phá hủy, hấp thu tốt ở tá tràng và phân phối vào hầu hết các cơ quan.

Chỉ định tương tự penicilin G, song thường dùng trong nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình.

Liều lượng: Uống trước ăn 30 phút hoặc sau ăn 2 giờ: Người lớn 400.000 – 800.000UI/lần, ngày 3 - 4 lần. Trẻ em 30.000 – 60.000UI/kg/ngày chia 3 – 4 lần

Viên nén : 200.000 UI, 400.000 UI, 1000.000 UI.

1mg penicilin V kết tinh tương đương 1.150UI

#### **2.1.1.4. Các penicilin bán tổng hợp**

##### **– Penicilin kháng penicilinase (penicilin M)**

Gồm: Meticilin, oxacilin, cloxacilin, dicloxacilin...

+ **Phổ tác dụng** : tương tự như penicilin G, song tác dụng đặc biệt tốt với tụ cầu tiết penicilinase (**tụ cầu vàng**)

+ **Dược động học**: metacilin bị hủy bởi acid dịch vị, nên chỉ dùng đường tiêm (tiêm bắp hay tĩnh mạch). Các thuốc khác vững bền với dịch vị nên dùng cả đường uống và đường tiêm. Độc với thận, thải 60 - 75% qua nước tiểu.

+ **Tác dụng không mong muốn**: ngoài biểu hiện dị ứng như penicilin, có thể gặp

viêm thận kẽ, ức chế tuỷ xương ở liều cao, vàng da...

+ **Chỉ định**

Hay dùng điều trị nhiễm khuẩn do tụ cầu tiết penicilinase gây bệnh ở tai mũi họng, hệ niệu - sinh dục, da, xương. mô mềm, ...

+ **Chế phẩm, cách dùng và liều lượng**

• **Meticilin**

Tiêm bắp hay tĩnh mạch người lớn 4 - 8g/ngày, chia 4 lần, trẻ em 100mg/kg/ngày, chia 4 lần.

Lọ thuốc bột: 0,5g, 1g

• **Oxacilin**

Người lớn và trẻ em > 40kg uống 0,5 - 1g/lần (xa bữa ăn vì thức ăn làm giảm hấp thu), ngày 4 lần hoặc tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 0,25 - 1g/lần, ngày 4 lần.

Trẻ em < 40kg uống 25mg/kg/lần, ngày 4 lần hoặc tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 25 - 50mg/kg/lần, ngày 4 lần.

Viên nén, nang: 250mg, 500mg.

Lọ bột pha tiêm: 250mg, 500mg, 1g.

• **Cloxacilin**

Người lớn uống trước ăn 30 phút 250 - 500mg/lần, ngày 4 lần hoặc tiêm bắp liều tương tự. Tiêm tĩnh mạch chậm 250 - 500mg trong 3 - 4 phút, ngày 3 - 4 lần. Nhiễm khuẩn huyết hay viêm màng não, truyền tĩnh mạch 100mg/kg/ngày, chia 4 - 6 lần. Thời gian điều trị tùy mức độ nhiễm khuẩn và vi khuẩn gây bệnh. Khi dùng liều cao ở người suy thận phải giảm liều

Trẻ em < 20kg uống 50 - 100mg/kg/ngày, chia 4 lần, tối đa 4g/ngày.

Trẻ em > 20 kg cân nặng dùng liều như người lớn

Viên nang: 250mg, 500mg

Bột pha tiêm: 250mg, 500mg

Dung dịch uống 125mg/5ml

• **Dicloxacin**

Người lớn uống 250mg/lần, ngày 3- 4 lần. Trẻ em uống 12,5 - 25mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần.

Viên nang: 125mg, 250mg, 500mg.

– **Ampicilin và dẫn xuất (các penicilin A)**

Các thuốc gồm: Ampicilin

Dẫn xuất của ampicilin: dẫn xuất ester (bacampicilin, pivampicilin talampicilin) và dẫn xuất khác (hetacilin, metampicilin...)

Amoxicilin, epicilin....

### + **Phổ tác dụng**

Tương tự như penicilin G trên khuẩn gram (+), nhưng có thêm tác dụng trên một số trực khuẩn gram (-): E. coli, proteus, shigella, salmonella, hemophilus influenzae...

Không tác dụng với tụ cầu tiết penicilinase và các trực khuẩn gram (-) khác

### + **Được động học**

Ampicilin uống hấp thu  $\leq 40\%$ , hiện nay nhiều nước không dùng dạng uống. Phân phối vào phần lớn các mô, vào sữa, không qua hàng rào máu não (trừ khi viêm). Không chuyển hoá trong cơ thể. Thải nguyên dạng qua nước tiểu 75%, qua mật 20%.

Các dẫn xuất ester của ampicilin hấp thu qua tiêu hoá tốt hơn ampicilin. Vào máu thuốc thuỷ phân, giải phóng nhanh cho ampicilin để phát huy tác dụng.

Amoxicilin (dẫn xuất tổng hợp của ampicilin) hấp thu  $\cong 90\%$  khi uống. Khi uống liều như ampicilin, nồng độ đỉnh trong huyết tương gấp 2 lần nồng độ của ampicilin. Thuốc thải 60% nguyên dạng qua nước tiểu, phần còn lại thải qua phân.

Bị men penicilinase phá huỷ. Không bị dịch vị phá huỷ.

+ **Chỉ định:** hay dùng khi nhiễm khuẩn ở hô hấp, tai mũi họng, miệng, tiết niệu - sinh dục, tiêu hoá, viêm màng trong tim, nhiễm khuẩn da do các vi khuẩn nhạy cảm. Viêm màng não do H. influenzae

### + **Chế phẩm, cách dùng và liều lượng**

#### • **Ampicilin**

BD: ukapen, semicilin...

Người lớn uống 2 - 4g/ngày (xa bữa ăn vì thức ăn làm giảm hấp thu), tối đa 6 đến 12g/ngày, chia 4 lần hoặc tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch gián đoạn 0,5 - 1g/lần, ngày 4 lần. Bệnh nặng có thể tiêm 8 - 14g/ngày, chia nhiều lần.

Trẻ em tiêm bắp hay tĩnh mạch 50 - 100mg/kg/ngày, bệnh nặng tiêm 100 - 200mg trên kg /ngày, chia 4 lần. Viên nén: 250mg, 500mg.

Lọ bột pha tiêm: 250mg, 500mg, 1g

Gói bột 250mg, cốm pha siro 5ml = 125mg, 250mg

#### • **Bacampicilin**

Người lớn uống 250 - 500mg/lần, ngày 3 lần. Trẻ em uống 3 - 7mg/kg/lần, ngày 3 lần.

Viên nén: 400mg

#### • **Talampicilin**

Người lớn uống 250 - 500mg/lần, ngày 3 lần. Trẻ em > 3 tuổi uống 5 - 10ml siro/lần, ngày 3 lần. Trẻ em < 3 tuổi uống 3 - 7mg/kg/lần.

Viên nén: 250mg

Sirô 125ml = 5mg

#### • **Pivampicilin**

Người lớn uống 350 - 700mg/lần, ngày 4 lần.

Viên nang : 175mg, 350mg

Viên nén: 500mg

• **Amoxicilin**

BD: Clamoxyl, amodex...

*Liều dùng đường uống trên người lớn:* 500mg/lần, cách 8 giờ, liều cao 3g uống 1 lần và nhắc lại sau 8 giờ để điều trị áp xe quanh răng hoặc nhắc lại sau 10 - 12 giờ để điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu không biến chứng. Dự phòng viêm màng trong tim ở người dễ mắc, cho liều duy nhất 3g, cách 1 giờ trước khi làm thủ thuật như nhổ răng.. Dùng phác đồ 3 g chia 2 lần trong ngày cho người nhiễm khuẩn đường hô hấp nặng hoặc tái phát.

*Liều dùng đường tiêm trên người lớn:* tiêm bắp 500mg/lần, cách 8 giờ. Bệnh nặng tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 4 phút hay truyền tĩnh mạch trong 30 - 60 phút 1g/lần, cách 6 giờ

*Liều cho trẻ em:*

Trẻ em đến 10 tuổi : uống 125 - 250mg/lần, cách 8 giờ

Trẻ em < 20 kg : uống liều 20 - 40mg/kg/ngày chia 3 lần.

Nếu cần trẻ 3 - 10 tuổi viêm tai giữa có thể dùng liều uống 750mg/lần, ngày 2 lần trong 2 ngày

Liều tiêm cho trẻ em đến 10 tuổi : 50 - 100mg/kg/ngày chia nhiều lần

Người suy thận phải giảm liều

Viên nang: 250mg, 500mg

Viên nén: 125mg, 250mg, 500mg, 1g

Bột pha hỗn dịch uống: 250mg

Lọ bột pha tiêm: 500mg, 1g

Ngoài TDKMM như ampicilin còn gây tăng bạch cầu đơn nhân

– **Các penicilin bán tổng hợp phổ rộng**

Gồm: Carboxypenicilin (carbenicilin, ticarcilin...)

Ureidopenicilin (mezlocilin, azlocilin, piperacilin)

+ **Phổ tác dụng:**

Tác dụng kém ampicilin trên cầu khuẩn gram (+).

Tác dụng tốt trên trực khuẩn gram (-), cả loại đa kháng thuốc (đặc biệt là trực khuẩn mủ xanh và một số chủng sản xuất cephalosporinase như enterobacter, proteus ).

+ **Chỉ định** : điều trị các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn gram (-) nhạy cảm gây bệnh ở máu, màng trong tim, thận, sinh dục, tiêu hoá, xương, gan, mật....

Vì có thể gây chảy máu và rối loạn đông máu nên không dùng cho bệnh nhân ngoại trú.

+ **Chế phẩm, cách dùng và liều lượng**

• **Carbenicilin**

Người lớn tiêm bắp 4 - 8g/ngày, chia 3 lần hoặc tiêm truyền tĩnh mạch 10g/lần, 20-30g/ngày. Trẻ em dùng liều 50- 400 mg/kg/ ngày, chia 3- 4 lần, t/2 là 2 giờ.

Lọ bột pha tiêm: 1g, 5g.

• **Ticarcilin**

Người lớn tiêm tĩnh mạch chậm 3 - 4g/lần, cách 4 - 6 giờ, liều tối đa 24g/ngày. Trẻ em tiêm bắp hay truyền hay tĩnh mạch 50 - 75mg/kg/lần, ngày 2 - 3 lần. Người có suy thận phải giảm liều.

Lọ bột pha tiêm: 1g, 2g, 5g.

• **Mezlocilin**

Người lớn liều trung bình 2g/ngày, chia 3 lần, bệnh nặng 5g/ ngày (tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch).

Lọ bột pha tiêm: 1g, 2g và 5g

• **Azlocilin**

Chức năng thận bình thường, người lớn tiêm bắp 3 - 5g/ngày, chia 3 lần. Trẻ em tiêm 50 - 100mg/kg/ngày.

Lọ bột pha tiêm: 0,5g, 1g, 2g và 5g.

– **Các amidino - penicilin** (mecilinam và pivmecilinam )

+ **Phổ tác dụng:** tác dụng tốt trên các trực khuẩn gram (-) đường ruột kháng penicilin. Không tác dụng trên vi khuẩn gram (+) và pseudomonas aeruginosa. Bền với  $\beta$  - lactamase.

+ **Cách dùng và liều lượng:** mecilinam không hấp thu khi uống, nên dùng pivmecilinam (là este của mecilinam). Khi uống hấp thu vào máu, bị thủy phân giải phóng ra mecilinam cho tác dụng, liều 600 - 1200mg/ ngày. Viên nén: 200mg

## 2.1.2. Các cephalosporin

Chiết xuất từ nấm cephalosporin hoặc bán tổng hợp, trong cấu trúc cũng có vòng  $\beta$  - lactam. Dựa theo phổ tác dụng chia thành 4 thế hệ sau:

### 2.1.2.1. Cephalosporin thế hệ 1

– **Phổ tác dụng:**

+ Cầu khuẩn gram (+) và trực khuẩn gram (+). Kháng được penicilinase của tụ cầu.

+ Tác dụng trên một số trực khuẩn gram (-), đặc biệt là trực khuẩn đường ruột như salmonella, shigella, E. coli, proteus.

+ Bị cephalosporinase ( $\beta$  - lactamase) phá hủy.

– **Chỉ định**

+ Nhiễm khuẩn hô hấp, mô mềm, da. Đặc biệt nhiễm khuẩn do tụ cầu không tác



dùng với penicilin G.

+ Nhiễm khuẩn do trực khuẩn gram (-) nhóm trực khuẩn ruột (viêm đường tiết niệu – sinh)

– **Chế phẩm, cách dùng và liều lượng**

+ **Cefalexin** (*kefora*)

Người lớn uống 1 - 2g/ngày, chia 4 lần (tối đa 4g/ngày). Trẻ em uống 25 - 60 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần, trường hợp bệnh nặng uống 100mg/kg/ngày.

Viên nén hay nang: 250mg, 500mg.

Gói bột uống: 125mg.

+ **Cefadroxil**

Người lớn uống 1 - 2g/ngày chia 2 - 4 lần. Trẻ em <1 tuổi uống 25-50mg/kg/ngày, trẻ trên 1 tuổi uống 500 - 1000mg/ngày, chia 2 lần

Viên nén : 1g

Viên nang : 500mg

Dịch treo uống : 125mg/ 5ml, 250mg/ 5ml.

+ **Cefradin**

Người lớn uống 250 - 500mg/lần, ngày 4 lần, bệnh nặng uống 0,5 - 1g/lần (tối đa 4g/ngày) hoặc tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 0,5 - 1g/lần, cách 6 giờ. Trẻ em uống 25mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 12,5 - 25mg/kg/lần, cách 6 giờ.

Viên nang: 250mg, 500mg.

Lọ bột pha tiêm: 250mg, 500mg, 1g, 2g

+ **Cefalotin**

Người lớn tiêm bắp hay tĩnh mạch 0,5 - 1g/lần, ngày 3 - 4 lần, bệnh nặng tiêm tĩnh mạch 2g/lần, ngày 4 lần (tối đa 12g/ngày). Trẻ em tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 80 - 160mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần.

Lọ thuốc bột pha tiêm: 1g, 2g.

+ **Cefapirin**

Người lớn tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 0,5 - 1g/lần, ngày 2 - 3 lần (tối đa 12g/ngày), người suy thận phải giảm liều. Trẻ em tiêm 100mg/kg/ngày, chia 3 lần

Lọ bột pha tiêm: 0,5g, 1g

+ **Cefazolin**

Người lớn tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 0,5 - 1g/lần, ngày 2 - 3 lần (tối đa 6 đến 12g/ngày). Trẻ em tiêm 20 - 50mg/kg/ngày, chia 3 lần, bệnh nặng tiêm 100mg/kg/ngày.

Lọ bột pha tiêm: 0,5g, 1g

+ **Cefaclor** (*Alfatil*)

Người lớn uống 250mg/lần, ngày 3 lần. Trẻ em uống 20 - 40mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần.

Viên nang: 250mg, 500mg.

### 2.1.2.2. Cephalosporin thế hệ 2

#### – Phổ tác dụng

+ Tác dụng mạnh hơn và rộng hơn thế hệ 1 trên trực khuẩn gram (-) ưa khí: trực khuẩn đường ruột, hemophilus influenzae (cefamandol, cefuroxim) và pseudomonase.

+ Kháng được cephalosporinase

– **Chỉ định** : nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm gây bệnh ở máu, phổi, da, tiết niệu – sinh dục, tiêu hoá, hô hấp và màng não, mô mềm...

#### – Chế phẩm, cách dùng và liều lượng

+ **Cefamandol** (kefandol )

Người lớn tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 0,5 - 2g/lần, ngày 3 - 4 lần. Trẻ em 50 - 100mg/kg/ngày. Người suy thận phải giảm liều.

Lọ bột pha tiêm: 1g, 2g.

+ **Cefuroxim dạng uống** (BD: zinat) và dạng tiêm (BD: curoxim)

Người lớn uống 250 - 500mg/lần, ngày 2 lần. Bệnh nặng tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 1,5 – 3g/ngày chia 2 lần.

Trẻ em trên 5 tuổi uống 15mg/kg/ngày, chia 2 lần. Bệnh nặng tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 30 - 100mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần.

Viên nén hay nang: 125mg, 250mg, 500mg.

Dịch uống : 125mg/5ml, 250mg/ 5ml.

Lọ bột pha tiêm : 250mg, 750mg, 1000mg.

### 2.1.2.3. Cephalosporin thế hệ 3

#### – Phổ tác dụng

+ Trên cầu khuẩn gram (+) tác dụng kém thế hệ 1 và penicilin G

+ Tác dụng mạnh hơn các thế hệ trước trên các vi khuẩn gram (-) ưa khí: pseudomonase aeruginose, hemophilus influenzae, trực khuẩn đường ruột..., kể cả loại tiết ra  $\beta$  - lactamase.

– **Chỉ định** : các nhiễm khuẩn nặng do trực khuẩn gram (-) nhạy cảm gây bệnh ở máu, tiết niệu, phổi, hô hấp, màng não... đã kháng 2 thế hệ trước.

#### – Chế phẩm, cách dùng và liều lượng

+ **Ceftriaxon** (BD: recephin)

Người lớn tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 1 - 2g/ ngày, chia 2 lần, bệnh nặng 4g/ngày. Trẻ em tiêm 50 - 75mg/kg/ngày, chia 2 lần, tối đa  $\leq$  2g/ngày

Lọ bột pha tiêm: 250mg, 500mg, 1g.

+ **Ceftazidim**

Người lớn tiêm bắp sâu hay tiêm tĩnh mạch 1 - 2g/ ngày, chia 2 lần, bệnh nặng 2 - 4g/ngày (người cao tuổi nên giảm liều). Trẻ em tiêm 30 - 100mg/kg/ngày, bệnh nặng

150mg/kg/ngày, chia 3 lần (tối đa 6g/ngày).

Lọ bột pha tiêm: 250mg, 500mg, 1g.

**+ Cefpodoxim**

Người lớn uống 200mg/lần, ngày 2 lần. Trẻ em 5 - 10mg/kg/ngày, chia 2 lần (người suy thận phải giảm liều).

Dịch treo uống: 50mg/5ml, 100mg/5ml.

Viên bao phim: 100mg, 200mg.

**+ Cefotaxim (BD: claforan)**

Người lớn tiêm bắp sâu hay tiêm tĩnh mạch 2 - 6g/ ngày, chia 2 - 3 lần, trường hợp bệnh nặng tiêm 12g/ngày. Trẻ em tiêm 100 - 150mg/kg/ngày, chia 2 - 4 lần, bệnh nặng tiêm 200mg/kg/ngày.

Lọ thuốc bột pha tiêm: 1g, 2g

Lọ thuốc nước: 250mg, 500mg, 1g

**2.1.2.4. Cephalosporin thế hệ 4**

**– Phổ tác dụng**

Tác dụng trên các trực khuẩn gram (-) ưa khí mạnh hơn các thế hệ trước

Vững bền với  $\beta$  - lactamase hơn so với thế hệ 3.

– **Chỉ định:** nhiễm trực khuẩn gram (-) ưa khí gây bệnh ở các cơ quan đã kháng thế hệ trước.

**– Chế phẩm, cách dùng và liều lượng**

**+ Cefepim (axepim)**

Người lớn và trẻ > 12 tuổi tiêm tĩnh mạch 2g/lần, ngày 2 lần, người suy thận phải giảm liều.

Lọ bột pha tiêm: 0,5g, 1g, 2g.

**+ Cefpirom**

Người lớn tiêm tĩnh mạch 1 - 2g/lần, ngày 2 lần, người suy thận phải giảm liều. (chưa có số liệu để xác định tính an toàn trên trẻ em dưới 12 tuổi )

**2.1.3. Những chất ức chế  $\beta$ - lactamase**

Là những chất có tác dụng kháng sinh yếu, song ức chế mạnh  $\beta$  - lactamase do tạo phức không hồi phục với enzym.

Khi phối hợp các chất này với kháng sinh nhóm  $\beta$  - lactam, sẽ làm bền vững và tăng tác dụng kháng khuẩn của các kháng sinh đó.

Hiện nay đã tìm thấy 3 chất: Acid clavulinic, sulbactam và tazobactam. Các chế phẩm hiện có;

– **Augmentin:** gồm amoxicilin + acid clavulinic

Viên nén: 250mg amoxicilin + 125mg acid clavulinic

Viên bao film: 500mg amoxicilin + 125mg acid clavulinic (viên 625mg)

Bột hỗn dịch uống gói: 500mg amoxicilin + 125mg acid clavulinic

Bột hỗn dịch uống gói: 250mg amoxicilin + 62,5mg acid clavulinic

Viên bao film: 875mg amoxicilin + 125mg acid clavulinic (viên 1g)

Lọ bột pha tiêm: 500mg amoxicilin + 50mg acid clavulinic (trẻ em)

1000mg amoxicilin + 200mg acid clavulinic (người lớn)

Uống thuốc trước khi ăn (nếu uống ngay đầu bữa ăn sẽ hấp thu tốt và giảm tác dụng không mong muốn trên tiêu hoá). Liều lượng được tính theo amoxicilin trong hợp chất

+ *Liều dùng đường uống*

Người lớn và trẻ > 40kg uống 1 viên 250mg ( chứa 250mg amoxicilin + 125mg acid clavulinic) cách 8 giờ 1 lần. Bệnh nặng uống 1 viên 500mg ( chứa 500mg amoxicilin + 125mg acid clavulinic), cách 8 giờ x 5 ngày. Trẻ < 40 kg không được dùng viên bao phim

Trẻ em < 40kg uống 20mg amoxicilin/kg/ngày chia 3 lần, bệnh nặng dùng 40mg/kg/ngày x 5 ngày

+ *Liều dùng đường tiêm* : chỉ tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 phút hay truyền tĩnh mạch, không tiêm bắp.

Người lớn và trẻ > 12 tuổi tiêm 1g amoxicilin /lần, ngày 3 lần ( cách 8 giờ)

Trẻ em < 12 tuổi tiêm 30mg amoxicilin/kg/ngày, chia 3 lần

– ***Timentin (claventin)***: gồm ticarcilin + acid clavulinic

Lọ bột pha tiêm: 3g ticarcilin + 200mg acid clavulinic (người lớn).

5g ticarcilin + 200mg acid clavulinic (người lớn).

1,5g ticarcilin + 100mg acid clavulinic (trẻ em).

Liều lượng tính theo ticarcilin base. Thường tiêm tĩnh mạch hay truyền tĩnh mạch, có thể tiêm bắp sâu trong viêm đường tiết niệu không biến chứng (thuốc hấp thu kém khi uống nên không dùng uống)

Thường dùng trong các nhiễm khuẩn nặng do khuẩn gram (-)

+ *Liều người lớn*:

Chống nhiễm khuẩn : tiêm truyền tĩnh mạch 3g/lần, cách 4 giờ một lần hay 4g/lần cách 6 giờ

Viêm màng não nhiễm khuẩn: tiêm truyền tĩnh mạch 75mg/kg/lần, cứ 6 giờ tiêm 1 lần

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: tiêm truyền tĩnh mạch 3g/lần, cứ 6 giờ tiêm 1 lần

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng : tiêm truyền tĩnh mạch 1g/lần, cách 6 giờ

Liều tối đa cho người lớn là 24g/ngày

+ *Liều cho trẻ em:*

Đề chống nhiễm khuẩn: trẻ sơ sinh < 2kg cân nặng : tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 75mg/kg/lần cách 12 giờ trong tuần đầu sau sinh, sau đó 75mg/kg/lần cách 8 giờ. Trẻ nặng > 2kg : tiêm bắp hay tĩnh mạch 75mg/kg/lần cách 8 giờ trong tuần đầu, tiếp đó cách 6 giờ liều tương tự.

Trẻ < 40kg: tiêm truyền tĩnh mạch 33,3 - 50mg/kg/lần cách 4 giờ 1 lần.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: tiêm truyền tĩnh mạch 25 - 33,3mg/kg/lần cách 4 giờ 1 lần

Nhiễm khuẩn tiết niệu không biến chứng: tiêm bắp hay tĩnh mạch 12,5 - 25mg/kg/lần cách 6 giờ 1 lần.

Trẻ > 40 kg giống liều người lớn.

Chống chỉ định: Phụ nữ có thai và mẫn cảm với thuốc.

– **Unasyn**: gồm ampicilin + sulbactam

Viên nén : 375mg (147mg sulbactam + 220mg ampicilin)

Lọ bột pha tiêm: 500mg sulbactam + 1000mg ampicilin(1,5g)

1000mg sulbactam + 2000mg ampicilin(3g)

+ *Liều dùng đường uống:*

Người lớn và trẻ trên 30kg uống 375 - 750mg/lần, ngày 2 lần.

Trẻ em dưới 30kg uống 25 - 50mg/kg/ngày, chia 2 lần.

Điều trị lậu không biến chứng uống liều duy nhất 6 viên + 1g probenecid.

+ *Liều đường tiêm* : tiêm bắp hay tĩnh mạch chậm trong 10 - 15 phút (lọ 1,5g hoà với 3,2ml nước cất, lọ 3g hoà với 6,4ml nước cất):

Người lớn liều 1,5 - 3g/lần cách 6 giờ (tổng liều sulbactam ≤ 4g/ngày).

Trẻ em < 12 tuổi có thể tiêm bắp 100mg ampicilin + 50mg sulbactam/ngày chia nhiều lần

Cả người lớn và trẻ em đều dùng thuốc cho đến khi hết sốt 48 giờ , thời gian điều trị 5 - 14 ngày.

## 2.2. Nhóm aminoglycosid (hay aminosid: AG)

– Chiết xuất từ nấm hay bán tổng hợp. Trong cấu trúc có đường (ose) và chức amin nên gọi là aminosid. Thuốc có tính base do trong công thức có nhóm amin.

– Dựa vào cấu trúc các thuốc được chia 2 nhóm:

+ Dẫn xuất streptidin: streptomycin

+ Dẫn xuất 2 deoxy streptamin: neomycin, kanamycin, amikacin, gentamycin, tobramycin, sisomicin, netilmicin ...

– **Đặc điểm chung**

+ Rất ít hấp thu qua đường tiêu hoá.

- + Có cơ chế tác dụng giống nhau.
- + Phổ tác dụng rộng, chủ yếu trên khuẩn gram (-) ưa khí.
- + Độc với dây thần kinh VIII và thận.

### **2.2.1. Streptomycin**

Chiết xuất từ nấm (1944). Dùng ở dạng muối dễ tan, bền ở  $t^0 < 25^0\text{C}$  và  $\text{PH} = 3 \div 7$

– **Cơ chế tác dụng:** gắn trên tiểu phần 30S của ribosom, đọc sai mã thông tin ARNm, gây gián đoạn tổng hợp protein của vi khuẩn.

Là nhóm kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn (PH tối ưu là 7,8)

#### **– Phổ tác dụng**

+ Vi khuẩn gram (+): tụ cầu, phế cầu, liên cầu (hiệp đồng với kháng sinh nhóm  $\beta$  - lactam).

+ Khuẩn gram (-) hiếu khí : salmonella, shigella, hemophilus influenzae, brucella...

+ Xoắn khuẩn giang mai.

+ Là kháng sinh (nhóm 1) chống trực khuẩn lao (BK).

(khuẩn kỵ khí, trực khuẩn mủ xanh và một số nấm luôn kháng với streptomycin).

#### **– Dược động học**

+ Uống không hấp thu, tiêm bắp hấp thu chậm hơn penicilin, song giữ lâu hơn trong máu, nên chỉ tiêm ngày một lần. Gắn nhiều hơn vào thận, gan, cơ, phổi, nồng độ đáng kể trong dịch màng phổi và hang lao, ít thấm vào trong tế bào (không diệt được BK trong đại thực bào như isoniazid). Nồng độ ở máu thai nhi bằng 1/2 nồng độ huyết tương. Không qua được hàng rào máu não.

+ Thải trừ qua thận 85 - 90% liều tiêm trong ngày, lượng nhỏ thải qua sữa, nước bọt và mồ hôi.

#### **– Tác dụng không mong muốn**

+ Tồn thương dây VIII (đặc biệt khi điều trị kéo dài và có suy thận). Đoạn tiền đình tổn thương trước (chóng mặt, mất điều hoà, rung giật nhãn cầu...), thường nhẹ và ngừng thuốc sẽ khỏi. Đoạn ốc tai tổn thương muộn, nhưng nặng (có thể gây điếc không hồi phục).

+ Gây mềm cơ kiểu cura, dễ gây ngừng thở do liệt cơ hô hấp nếu chỉ định sau phẫu thuật có dùng cura.

+ Phản ứng quá mẫn và độc với thận (dễ gây viêm thận kẽ cấp ở người cao tuổi khi dùng kéo dài).

Dùng ngày 1 lần ít độc hơn nhiều lần, tiêm truyền dễ độc hơn uống. Chỉ nên dùng với nhiễm khuẩn nặng và hạn chế số lần dùng (đặc biệt getamycin)

#### **– Chỉ định**

+ Phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị các thể lao.

+ Điều trị một số nhiễm khuẩn tiết niệu, dịch hạch, brucella (phối hợp với tetracyclin hoặc doxycyclin).

+ Nhiễm khuẩn huyết nặng, viêm màng trong tim do liên cầu (phối hợp với penicilin G, ampicilin).

– **Chống chỉ định**

+ Mẫn cảm với streptomycin (hoặc các aminoglycosid).

+ Bệnh nhược cơ, suy thận.

+ Phụ nữ có thai.

– **Cách dùng và liều lượng**

+ Điều trị lao: tiêm bắp người lớn 15mg/kg/ngày (một lần). Trẻ em 10mg/kg/ngày (tiêm 1 lần).

+ Các chỉ định khác: tiêm bắp người lớn 1 - 2g/ngày, chia 2 lần. Trẻ em 20 - 30mg/kg/ngày, chia 2 lần.

Lọ bột pha tiêm: 0,5g, 1g.

**2.2.2. Các aminosid khác**

– **Cơ chế tác dụng:** giống streptomycin (có thể tác động trên cả tiểu phần 50s).

– **Một số thuốc trong nhóm**

+ **Gentamycin**

Tác dụng trên hầu hết vi khuẩn gram (-) hiếu khí. Tác dụng trên tụ cầu kể cả loại tiết men và kháng meticylin, tác dụng trên lậu cầu, liên cầu, phế cầu kém penicilin. (các vi khuẩn như não mô cầu, hemophilus influenzae, khuẩn kỵ khí (bacteroides, clostridia) đều kháng thuốc).

Thuốc khuếch tán chủ yếu vào các dịch ngoại bào và khuếch tán dễ vào ngoại dịch tại trong,  $t_{1/2}$  là 2 - 3 giờ. Thải trừ gần như nguyên dạng qua nước tiểu. Tích lũy 1 lượng ở các mô nhất là thận. Do khoảng cách giữa liều điều trị và liều độc nhỏ nên phải theo dõi cẩn thận.

Tác dụng không mong muốn: ngoài tác dụng chung, thuốc còn gây đau, xung huyết và phù kết mạc nếu tiêm dưới kết mạc. Tiêm trong mắt gây thiếu máu cục bộ ở võng mạc.

Chỉ định: điều trị nhiễm khuẩn nặng toàn thân gây ra do các vi khuẩn gram (-) nhạy cảm gây bệnh ở đường mật, viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn máu, viêm màng não, viêm phổi, nhiễm khuẩn da, viêm xương khớp, nhiễm khuẩn trong ổ bụng, nhiễm khuẩn tiết niệu... (có thể phối hợp với penicilin khi bị nhiễm khuẩn gram (+))

Chống chỉ định: người dị ứng với thuốc

Cách dùng và liều lượng: tiêm bắp, người lớn thận bình thường 2 - 3mg/kg/ngày và tiêm 1 lần. Trẻ em 1,2 - 2,4 mg/kg/ngày, chia 1- 2 lần, ít tiêm tĩnh mạch.

Ống thuốc tiêm: 2ml = 40mg, 80mg, 160mg.

### + **Kanamycin**

Tác dụng, dược động học, tác dụng không mong muốn tương tự streptomycin.

Là thuốc điều trị lao (nhóm 2).

Hấp thu nhanh khi tiêm bắp,  $t_{1/2}$  là 3 giờ. Thải nhanh qua thận trong 24 giờ, một phần thải qua rau thai và sữa.

Tiêm bắp: người lớn 1g/ngày chia 2 lần. Trẻ em 15 - 20 mg/kg/ngày chia 3 lần.  
Điều trị lao tiêm bắp 1 - 2 lần/tuần. Có thể tiêm tĩnh mạch

Lọ bột pha tiêm: 0,5g, 1g

Lọ dung dịch tiêm: 4ml = 1g

Viên nang: 250mg

### + **Tobramycin** (*nebcin*)

Phổ tác dụng tương tự gentamycin nhưng mạnh hơn với trực khuẩn mủ xanh.

Dược động học và độc tính gần giống gentamycin

Chỉ định: điều trị các nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng do khuẩn gram (-) hiếu khí (phối hợp với  $\beta$  - lactam). Dạng nước hay mỡ tra mắt 0,3% để điều trị nhiễm khuẩn ở mắt.

Tiêm bắp, tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch liều người lớn 3mg/kg/ngày, chia 3 lần (nhiễm khuẩn nặng).

Thuốc tiêm: 6ml = 60mg, 8ml = 80mg, 2ml = 20mg

Thuốc tra mắt 0,3%, tủy mỡ 3,5g điều trị viêm bờ mi, kết mạc, túi lệ và giác mạc

### + **Amikacin**

Phổ tác dụng: tác dụng tốt trên trực khuẩn gram (-) hiếu khí, tác dụng kém với đa số vi khuẩn gram (+).

Sau tiêm bắp khuếch tán nhanh vào các cơ quan (xương, tim, túi mật, mô phổi, đờm, chất tiết phế quản, dịch màng phổi và hoạt dịch),  $t_{1/2}$  là 2 - 3 giờ. Thải chủ yếu qua thận ở dạng không chuyển hoá.

Chỉ định: điều trị nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng mà chưa rõ nguyên nhân hay nhiễm khuẩn máu nghi ngờ do nhiễm trực khuẩn gram âm đã kháng gentamycin và tobramycin

Liều lượng: Tiêm bắp hay truyền tĩnh mạch :

Người lớn và trẻ lớn chức năng thận bình thường, 15 mg/kg/ngày chia 2 lần, cách 8 - 12 giờ (nếu truyền tĩnh mạch phải pha 500mg trong 100 - 200ml natri clorua 0,9% truyền trong 30 - 60 phút)

Trẻ nhỏ tiêm liều 10mg/kg/ngày chia 2 lần

Lọ dung dịch: 1ml = 50mg, 250mg

Lọ bột pha tiêm: 250mg, 500mg



+ **Neomycin**

Phổ tác dụng tương tự gentamycin. Hiện nay không dùng đường toàn thân (tiêm), vì độc tính cao. Thường dùng tại chỗ điều trị các nhiễm khuẩn ở tai, mắt, da hoặc dùng uống để sát khuẩn tiêu hoá trước khi phẫu thuật. Ngay cả khi dùng tại chỗ thuốc cũng có thể hấp thu đủ liều gây độc không hồi phục.

Hấp thu kém qua tiêu hoá, nhưng khi niêm mạc tổn thương sẽ tăng hấp thu để thải qua thận ở dạng còn hoạt tính,  $t_{1/2}$  là 2 - 3 giờ.

Chống chỉ định: mẫn cảm, tổn thương niêm mạc tiêu hoá nặng, trẻ < 1 tuổi.

Hỗn dịch tra mắt: Lọ 10ml chứa 1,75mg neomycin/ml

Lọ 5ml chứa 3,5mg neomycin/ml

Typ mỡ 3,5g chứa 3,5mg neomycin/1g.

+ **Lividomycin**: gây độc với tai và thận .

+ **Framycetin**: gây giãn cơ mạnh .

+ **Paromomycin**: rất độc với thận và ốc tai.

+ **Dibekacin**

+ **Netilmicin**

+ **Habekacin**

Đều là kháng sinh bán tổng hợp

\* **Spectinomycin (trobicin)**

Thuộc họ aminocyclitol phân lập từ *s. spectabilis* (1961), cấu trúc khác AG, song cơ chế giống nhóm này.

Là kháng sinh đặc hiệu điều trị lậu cấp chưa có biến chứng. Tiêm bắp nam 2g liều duy nhất/ngày, nữ 4g chia 2 liều tiêm ở 2 vị trí.

Lọ bột pha tiêm: 2g, 4g.

Không độc với thính giác, thận và không gây quái thai.

### 2.3. Nhóm phenicol

Phân lập từ nấm *streptomyces venezuelae* (1947), nay đã tổng hợp được

– **Cơ chế tác dụng**: thuốc gắn vào tiểu phần 50s của ribosom vi khuẩn, ngăn cản ARNm gắn vào ribosom, đồng thời ức chế transferase, nên acid amin được mã hoá không gắn được vào polypeptid.

Là kháng sinh kìm khuẩn.

– **Phổ tác dụng** : trên phần lớn các vi khuẩn gram (+) và gram (-), xoắn khuẩn, tác dụng đặc hiệu trên thương hàn và phó thương hàn.

– **Dược động học**

+ Hấp thu nhanh khi uống (90%), nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 1 - 3 giờ,  $t_{1/2}$  là 1,5 - 3 giờ.

+ Thẩm thấu vào các mô, ở hạch mạc treo nồng độ cao hơn trong máu, nên tốt cho điều trị thương hàn. Thẩm thấu vào dịch não tủy, khi màng não bị viêm nồng độ trong dịch não tủy  $\approx$  89% nồng độ trong máu. Thuốc qua được rau thai, sữa.

+ Chuyển hoá ở gan và thải 90% qua thận dưới dạng chuyển hoá.

– **Tác dụng không mong muốn**: có hai độc tính rất nguy hiểm:

+ Suy tủy (do sản phẩm chuyển hoá của thuốc ức chế tổng hợp ADN tủy xương):

Loại phụ thuộc vào liều: thường gặp khi dùng liều cao (trên 25mcg/ml), xuất hiện sau 5 - 7 ngày dùng thuốc (thiếu máu nặng, giảm hồng cầu lưới và bạch cầu, giảm hồng cầu non). Phục hồi sau 1 - 3 tuần nghỉ thuốc.

Loại không phụ thuộc liều: thường do đặc ứng thuốc (giảm huyết cầu toàn thể, do suy tủy thực thụ, tỷ lệ gặp 1/6.000 – 1/150.000, tỷ lệ tử vong 50 - 80%)

+ Hội chứng xám (grey baby syndrome): hay gặp ở trẻ sơ sinh khi dùng liều cao theo đường tiêm (nôn, đau bụng, tím tái, mất nước, trụy mạch và dễ tử vong).

Cơ chế: do gan chưa trưởng thành, chưa tổng hợp đủ enzym, thuốc không được khử độc bằng quá trình glucuro hợp và thận không thải kịp thuốc.

+ Ở bệnh nhân thương hàn nếu dùng liều cao ngay từ đầu, vi khuẩn chết nhiều, giải phóng quá nhiều nội độc tố sẽ gây trụy mạch và có thể tử vong, nên phải dùng từ liều thấp, tăng dần.

– **Chỉ định** : thuốc có phổ rộng, song do kháng thuốc và có thể gây suy tủy nên hiện nay còn dùng trong:

+ Nhiễm khuẩn màng não do hemophilus influenzae khi các amidino penicilin, gentamycin và cephalosporin thế hệ 3 không tác dụng.

+ Nhiễm khuẩn tại chỗ ở mắt, ngoài da, tai mũi họng.

+ Nhiễm rickettsia khi không dùng được tetracyclin (phụ nữ có thai, trẻ em < 8 tuổi)...

– **Chống chỉ định**

+ Dị ứng với thuốc.

+ Các nhiễm khuẩn thông thường, dự phòng nhiễm khuẩn.

+ Thận trọng với người tiền suy tủy, suy giảm chức năng gan, thận.

– **Chế phẩm, cách dùng và liều lượng**

+ **Cloramphenicol** (BD: clorocid): người lớn uống 0,25 – 0,5g/lần, ngày 4 lần.  
Trẻ em trên 6 tháng uống 50mg/kg/ngày, chia 4 lần

Thuốc tra mắt 0,4%, Thuốc mỡ 1,5%.

Viên nén, nang : 0,25g.

Lọ thuốc tiêm : 1g.

+ ***Thiamphenicol*** (BD: Thiophenicol): chế phẩm tổng hợp

Độc tính ít hơn nhưng tác dụng kém hơn nên phải dùng liều cao hơn cloramphenicol. Thường dùng trong nhiễm khuẩn gan mật, tiết niệu. Người lớn uống 500mg/lần, ngày 4 lần. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1,5 - 3g/ngày. Trẻ em dùng liều 30 - 100mg /kg /ngày.

Viên nén: 250mg; Lọ thuốc tiêm: 750mg

## 2.4. Nhóm tetracyclin

Chiết xuất từ nấm streptomyces aureofaciens (1947: clotetracyclin) hoặc bán tổng hợp, dạng base ít tan trong nước, dạng muối hydroclorid dễ tan trong nước.

– ***Cơ chế tác dụng***: thuốc gắn trên tiểu phần 30S của ribosom vi khuẩn, ngăn cản ARNt chuyển acid amin vào chuỗi polypeptid. Là nhóm kháng sinh kìm khuẩn.

### – ***Phổ tác dụng***

- + Cầu khuẩn gram (+) và gram (-), nhưng kém penicilin.
- + Trực khuẩn gram (+) ái khí và yếm khí.
- + Trực khuẩn gram (-), nhưng với proteus, trực khuẩn mủ xanh và trực khuẩn lao thì ít nhạy cảm.
- + Xoắn khuẩn (kém penicilin)
- + Rickettsia, amip, trichomonas, clamidia, leptospira, brucella

### – ***Dược động học***

+ Hấp thu qua tiêu hoá (60 - 70%). Uống xa bữa ăn vì thuốc dễ tạo phức với sắt, calci, magnesi và casein trong thức ăn và bị giảm hấp thu.

+ Phân phối vào các mô và các dịch cơ thể (gan, mật, phổi, thận, tuyến tiền liệt, nước tiểu, dịch não tủy, đờm...).

+ Gắn vào protein huyết tương từ 30% (oxytetracyclin) đến 90% (doxycyclin), thấm ít vào dịch não tủy, rau thai và sữa. Thấm được vào trong tế bào, nên có tác dụng điều trị brucella. Thuốc gắn mạnh vào hệ lưới nội mô của gan, lách, xương, răng, nên ảnh hưởng đến quá trình hình thành xương và răng trẻ em.

+ Thải trừ qua gan và thận phần lớn dưới dạng còn hoạt tính (có chu kỳ gan - ruột), t/2 từ 8 (tetracyclin) ÷ 20 giờ (doxycyclin).

+ Các dẫn xuất mới hấp thu tốt hơn và thải chậm hơn, do đó giảm được liều và uống ít lần hơn trong ngày

### – ***Tác dụng không mong muốn***

- + Rối loạn tiêu hoá( buồn nôn, nôn, tiêu chảy...).
- + Hoại tử nơi tiêm.

+ Do tạo phức với calci của răng và xương gây vàng răng trẻ em và ảnh hưởng đến phát triển xương của trẻ < 8 tuổi.

+ Độc với gan, thận (khi dùng liều cao trên người suy gan, thận, phụ nữ có thai, có thể gây vàng da, thoái hoá mỡ gan, urê máu cao...).

+ Các rối loạn khác ít gặp hơn: dị ứng, thiếu máu tan máu, xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng áp lực sọ ở trẻ đang bú...

#### – **Chỉ định**

Là kháng sinh phổ rộng, song do dùng lạm dụng, hiện nay đã gây kháng thuốc nhiều. Vì vậy được chỉ định trong các bệnh sau:

+ Nhiễm rickettsia

+ Nhiễm mycoplasma pneumoniae (viêm phổi)

+ Nhiễm clamidia: bệnh Nicolas - Favre, viêm phổi, phế quản, viêm xoang, bệnh mắt hột.

+ Nhiễm trực khuẩn: brucella, bệnh tả, lỵ, E.coli, dịch hạch, than...

+ Trứng cá vì thuốc tác dụng trên vi khuẩn propionobacteria khu trú trong nang tuyến bã (liều 250mg/lần, ngày 2 lần)

#### – **Chống chỉ định**

+ Dị ứng với thuốc.

+ Phụ nữ có thai.

+ Trẻ em < 8 tuổi.

#### – **Chế phẩm, cách dùng và liều lượng**

+ **Tetracyclin**: người lớn uống 1 - 2g/ngày chia 3 - 4 lần. Trẻ em > 8 tuổi uống 10 - 25mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần.

Viên nén : 250mg, 500mg.

Dịch treo uống : 5ml = 125mg; mỡ tra mắt 1 – 3 %

+ **Clotetracyclin (aureomycin)**: hiện nay hay dùng tại chỗ dạng mỡ bôi ngoài da 3%, mỡ tra mắt 1%, ít dùng toàn thân.

+ **Oxytetracyclin ( terramycin)**: người lớn uống 250 - 500mg/lần, ngày 3 lần, tối đa 4g/ngày hoặc tiêm bắp 100 - 250mg/lần. Trẻ em > 8 tuổi uống 6,25 - 12,5mg/kg/lần, ngày 3 lần hoặc tiêm bắp 5 - 12,5mg/kg/lần.

+ **Minocyclin ( mynacin)**: người lớn uống 200mg/ngày, chia 2 lần. Tiêm bắp hay tĩnh mạch 100mg/ngày. Trẻ em trên 8 tuổi liều 4mg/kg/ngày, chia 2 lần.

Viên nén hay nang : 100mg

Lọ bột pha tiêm : 100mg

+ **Doxycyclin (vibramycin)**

Là thuốc bán tổng hợp. Hấp thu 95% khi uống,  $t_{1/2}$  là 16 - 18 giờ, nên ngày chỉ

uống 1 lần.

Người lớn uống liều duy nhất 100mg/ngày, bệnh nặng 200mg hoặc truyền tĩnh mạch. Trẻ em uống 4 - 5mg/kg/ngày, chia làm 2 lần.

Liều tiêm : người lớn 200mg truyền tĩnh mạch 1 lần hoặc chia 2 lần vào ngày đầu, và 100 - 200mg vào những ngày sau. Trẻ em 4,4mg/kg/ngày trong ngày đầu, sau giảm liều dần. Không tiêm bắp vì gây kích ứng tại chỗ, tiêm tĩnh mạch có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối

*Viên nang : 50mg, 100mg*

*Lọ bột pha tiêm : 100mg, 200mg*

*Dịch treo uống 5ml = 25mg*

## **2.5. Nhóm macrolid**

– **Cơ chế tác dụng:** thuốc gắn vào tiểu phần 50S của ribosom vi khuẩn, làm cản trở tạo chuỗi đa peptid.

Là kháng sinh kìm khuẩn mạnh, diệt khuẩn yếu.

### **– Phổ tác dụng**

+ Cầu khuẩn gram (+) và trực khuẩn gram (+): liên cầu, phế cầu, tụ cầu, trực khuẩn than, trực khuẩn bạch hầu...

+ Rickettsia, clamidia, toxoplasma, xoắn khuẩn (giang mai, leptospira...)

+ Một số vi khuẩn vi khuẩn gram (-) ưa khí

### **– Dược động học**

+ Một số thuốc bị dịch vị phá huỷ 1 phần, nên phải dùng dạng ester để uống như erythromycin, oleandomycin.

+  $t_{1/2}$  thay đổi từ 1,4 giờ (josamycin) đến 10 - 40 giờ (azithromycin).

+ Thuốc thấm mạnh vào các mô và các dịch ( phổi, gan, lách, chất tiết phế quản, amidan, VA, xương, tiền liệt tuyến...). Nồng độ trong đại thực bào và bạch cầu đa nhân cao hơn trong huyết tương 10 - 25 lần (do vận chuyển tích cực). Thuốc rất ít thấm qua màng não.

+ Thải chủ yếu qua mật ở dạng còn hoạt tính, nồng độ trong mật gấp 5 lần huyết tương

### **– Tác dụng không mong muốn:**

+ ít có tác dụng không mong muốn nặng (đặc biệt là macrolid mới).

+ Có thể gặp rối loạn tiêu hoá nhẹ như buồn nôn, nôn, tiêu chảy

+ Dị ứng ngoài da.

+ Một số thuốc độc với gan ( erythromycin, clarythromycin)

### **– Chỉ định**

+ Điều trị bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp, răng hàm mặt, tai mũi họng, phổi (đặc biệt do mycoplasma pneumoniae), mắt, sinh dục, mô mềm, da... do vi khuẩn nhạy cảm

+ Thay thế penicilin ở bệnh nhân dị ứng với penicilin khi bị nhiễm tụ cầu, liên cầu hoặc phế cầu.

+ Nhiễm chlamydia ở đường hô hấp, sinh dục, mắt...

+ Nhiễm rickettsia

+ Dự phòng trong viêm nội tâm mạc do liên cầu (ở người có bệnh van tim, làm phẫu thuật răng miệng)

+ Điều trị toxoplasma ở phụ nữ có thai (spiramycin, roxithromycin).

+ Điều trị loét dạ dày - tá tràng (phối hợp với các thuốc khác).

### – **Chế phẩm, cách dùng và liều lượng**

+ **Erythromycin** (BD: erythroxin, eryc): người lớn uống trước ăn (vì thức ăn làm giảm hấp thu) 2 - 3g/ngày chia 2 - 4 lần, bệnh nặng uống 4g/ngày. Trẻ em uống 30 - 50mg/kg/ngày, bệnh nặng hay bệnh nhân không uống được tiêm tĩnh mạch dưới dạng muối dễ tan như gluceptat hoặc lactobionat liều tương tự (để giảm nguy cơ kích ứng có thể truyền tĩnh mạch 6 giờ 1 lần, mỗi lần 20 - 30 phút)

Viên nén, nang: 200mg, 250mg và 500mg.

Lọ bột pha tiêm: 250mg

Thuốc mỡ tra mắt: 0,5%.

+ **Oleandomycin** (TAO): người lớn uống 1 - 2g/ ngày chia 4 lần. Trẻ em < 3 tuổi uống 25 - 30mg/ kg/ ngày. Trẻ > 3 tuổi uống 400 - 1000mg/ngày, chia 4 lần.

Viên nang: 100mg, 250mg

Viên nén: 250mg, 500mg

Lọ: 5ml = 250mg

+ **Spiramycin** (BD: rovamycin)

Người lớn uống ( xa bữa ăn vì thức ăn làm giảm hấp thu) 6 - 9 triệu UI/ngày, chia 3 lần. Trẻ em 150.000UI/kg/ngày chia 3 lần.

Điều trị dự phòng viêm màng não do Meningococcus: người lớn 12.000.000UI, cứ 12 giờ 1 lần x 5 ngày. Trẻ em 75.000UI/kg cứ 12 giờ 1 lần x 5 ngày

Dự phòng nhiễm Toxoplasma trong thời kỳ mang thai : 9.000.000UI/ngày chia nhiều lần trong 3 tuần, cách 2 tuần cho thêm liều khác

Đường tiêm truyền tĩnh mạch chỉ dùng cho người lớn với liều 1.500.000UI cứ 8 giờ 1 lần và chuyển uống ngay khi cho phép.

*Trẻ em liều trung bình : 150.000 - 300.000UI/kg/ngày, chia 2 - 3 lần.*

Viên bao phim: 750.000 UI, 1.500.000 UI, 3.000.000 UI.

Lọ bột pha tiêm : 1.500.000 UI.

Viên phối hợp (rodogyl) gồm 750.000UI spiramycin + 125mg metronidazol. Người lớn uống 4 – 6 viên/ngày, chia 2- 3 lần. Nặng uống 8 viên/ngày. Trẻ em 5

– 15 tuổi uống 2 – 3 viên/ngày. Hay dùng trong nhiễm khuẩn răng miệng vì thải phần lớn nguyên dạng qua nước bọt.

+ **Clarithromycin** (kháng sinh bán tổng hợp )

Người lớn uống 250 - 500mg/lần, 2 lần/ngày. Trẻ em 15mg/kg/ngày, chia 2 lần. Phối hợp với thuốc ức chế bơm proton để diệt tận gốc helicobacter - pylori trong điều trị loét dạ dày - tá tràng, uống 500mg/lần, ngày 3 - lần x 14 ngày.

Viên nén : 250mg, 500mg

Hỗn dịch : 5ml = 125mg, 250mg

+ **Azithromycin**

Thuốc phân phối nhiều vào trong các mô trừ dịch não tủy. Vào phổi, amidan, tuyến tiền liệt, bạch cầu hạt và đại thực bào... với nồng độ cao hơn trong máu (10 - 100 lần), sau đó được giải phóng ra từ từ, nên  $t_{1/2}$  là 3 ngày. Vì thế chỉ uống 1 lần/ngày

Người lớn uống (1 giờ trước ăn hoặc 2 giờ sau ăn vì thức ăn làm giảm hấp thu) 500mg/lần/ngày, trong 3 ngày. Nhiễm khuẩn sinh dục do clamidia liều duy nhất 1g. Trẻ em uống 10mg/kg/lần/ngày, trong 3 ngày.

Viên nang: 250mg, 500mg.

+ **Roxithromycin**

Người lớn uống 300mg/ngày chia 2 lần (trước ăn ).

Trẻ em uống 5 - 8 mg /kg/ngày chia 2 lần (không dùng dạng viên cho trẻ < 4 tuổi).

Suy gan nặng liều bằng 1/2 (ưu tiên nhiễm khuẩn hô hấp do plasmodia pneumodia, bạch hầu, ho gà giai đoạn đầu, nhiễm khuẩn hô hấp ở người dị ứng với penicilin)

Bột 50mg/gói

Viên bao phin: 50mg, 100mg, 150mg

+ **Midecamycin** (midecacin)

Người lớn uống 1,6g/ngày, chia 2 lần.

Trẻ em 20 - 50mg/kg/ngày, chia 2 – 3 lần trước ăn.

Viên nén: 400mg; Viên nang: 200mg; Gói thuốc bột : 200mg

+ **Josamycin**

Người lớn uống 1 - 2g/ngày, chia 2 lần.

Trẻ em 30 - 50 mg/kg/ngày, chia 2 lần.

Viên nang: 500mg

Viên nén: 50mg, 200mg

Chú ý: Các macrolid kém hấp thu khi dùng cùng các thuốc giảm nhu động ruột

## 2.6. Nhóm lincosamid

Hiện có 2 thuốc được dùng : lincomycin (1962) và clindamycin (1970)

– **Cơ chế tác dụng:** tương tự nhóm macrolid

– **Phổ tác dụng:** tương tự marcolid, nhưng có điểm khác là:

- + ít tác dụng với *H. influenzae*, *clostridium difficile*...
- + Tác dụng trên phần lớn vi khuẩn kỵ khí .
- + Tác dụng tốt với tụ cầu, phế cầu khi gây bệnh ở xương.

– **Dược động học**

+ Lincomycin hấp thu 20 - 35% khi uống, thức ăn làm giảm hấp thu, tiêm bắp hấp thu hoàn toàn.

+ Clindamycin (bán tổng hợp từ lincomycin) hấp thu 90% khi uống, thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu.

+ Hai thuốc phân phối vào các mô, kể cả xương và dịch sinh học, qua được rau thai và sữa mẹ, thấm kém vào dịch não tủy.

+ Lincomycin thải nhiều qua mật. Clindamycin thải qua nước tiểu và phân.

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Nhẹ gây rối loạn tiêu hoá (buồn nôn, tiêu chảy) và dị ứng ngoài da.

+ Nặng gây viêm đại tràng màng giả (ỉa chảy phân nhiều nước, co cứng cơ bụng, mất nước, sốt....), hay gặp với clindamycin.

+ Lincomycin gây viêm lưỡi - miệng, vị giác bất thường, viêm tĩnh mạch có thể gây viêm tĩnh mạch, hạ huyết áp.

+ Clindamycin gây dị ứng da.

– **Chỉ định:** điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn (đặc biệt là khuẩn kỵ khí) gây bệnh ở tai mũi họng, phế quản, da, xương, sinh dục, ổ bụng sau phẫu thuật, nhiễm khuẩn huyết...

– **Chống chỉ định:** dị ứng với thuốc, phụ nữ có thai, đang cho con bú, trẻ sơ sinh, suy gan thận.

– **Chế phẩm, cách dùng và liều lượng**

Dùng đường uống, tiêm bắp, truyền tĩnh mạch

+ **Lincomycin** (*lincocin*)

Người lớn uống 1,5 - 2g/ngày, chia 3 - 4 lần, hoặc tiêm bắp 0,6 - 1,8g/ngày, chia 3 lần. Trẻ em uống 30 - 60mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần, tiêm bắp 10 - 20mg/kg/ngày. Không tiêm tĩnh mạch trực tiếp vì tiêm nhanh có thể gây hạ huyết áp và nặng có thể làm ngừng tim.

Hay dùng trong nhiễm khuẩn kỵ khí ở xương, não và vùng chậu

Ống 2ml = 300mg, 600mg

Lọ bột pha tiêm: 250mg, 500mg

Viên 250mg, 500mg

+ **Clindamycin**(*dalacin*)

Người lớn uống 150 - 300mg/lần, ngày 3 - 4 lần. tiêm bắp hay truyền tĩnh



mạch 0,6 – 2,4g/ngày. Trẻ em trên 1 tháng uống 8 – 27 mg/kg/ngày, tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch 15 - 40 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần

Viên nang: 75mg, 150mg, 300mg; Ống: 2 ml = 300mg, 4ml = 600mg

## **2.7. Nhóm rifamycin** (xem bài thuốc chống lao)

## **2.8. Nhóm peptid**

### **2.8.1. Glycopeptid**

#### **2.8.1.1. Vancomycin**

##### **– Phổ tác dụng**

Là kháng sinh nguồn gốc tự nhiên. Tác dụng chủ yếu trên các vi khuẩn gram (+).

Không tác dụng trên khuẩn gram (-) và trực khuẩn lao.

– **Cơ chế tác dụng**: ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn, do ngăn cản tạo lưới peptidoglycan.

##### **– Dược động học**

+ Hấp thu kém qua tiêu hoá, tiêm bắp gây hoại tử.

+ Phân bố chủ yếu ở dịch ngoại bào, ít vào dịch não tủy. Thải qua thận, t/2 là 6 giờ.

+ Thường dùng tiêm tĩnh mạch.

##### **– Chỉ định**

+ Uống điều trị nhiễm khuẩn tiêu hoá (viêm đại tràng màng giả do licomycin).

+ Tiêm điều trị nhiễm khuẩn nặng do tụ cầu kể cả loại kháng penicilin, cầu khuẩn ruột (gây nhiễm khuẩn huyết, xương, viêm màng trong tim, nhiễm khuẩn do phẫu thuật...)

##### **– Tác dụng không mong muốn**

+ Hay gặp là viêm tĩnh mạch, phản ứng dị ứng, giảm thính lực, có thể điếc.

+ Độc với thận (độc tính tăng khi phối hợp với aminoglycosid)

– **Chống chỉ định**: mẫn cảm với thuốc, suy thận, bệnh lý tai.

##### **– Cách dùng và liều lượng**

Thường truyền tĩnh mạch chậm để điều trị nhiễm khuẩn toàn thân. Thuốc rất kích ứng mô nên không tiêm bắp. Tiêm vào ống sống hay màng bụng chưa xác định được liều an toàn. Uống không hiệu quả với điều trị toàn thân.

Truyền tĩnh mạch: thêm 10 ml nước cất vào lọ 500mg hay 20ml vào lọ 1g sẽ được dung dịch 50mg/ml (dung dịch bền vững trong 14 ngày nếu để trong tủ lạnh), dung dịch này được pha loãng trong 100 hay 200 ml dung môi và được truyền tĩnh mạch chậm trong 60 phút (không tiêm nhanh và phải theo dõi sát huyết áp). Tác dụng rõ sau 48 - 72 giờ. Thời gian điều trị tùy người bệnh

Người lớn 500mg cách 6 giờ 1 lần hay 1g cách 12 giờ 1 lần (Viêm nội tâm mạc

do tụ cầu phải dùng ít nhất 3 tuần).

Trẻ em 10mg/kg cứ 6 giờ 1 lần. Trẻ sơ sinh : lúc đầu 15mg/kg, sau 10mg/kg cứ 12 giờ 1 lần trong tuần đầu và 8 giờ 1 lần trong các tuần tiếp cho tới 1 tháng tuổi.

Phòng viêm nội tâm mạc cho bệnh nhi có nguy cơ cao dị ứng với penicilin cần nhỏ răng hoặc làm thủ thuật ngoại khoa : liều 20mg/kg bắt đầu 1 giờ trước khi làm thủ thuật và lặp lại sau 8 giờ.

Phẫu thuật dạ dày - ruột liều 20mg/kg bắt đầu 1 giờ trước khi phẫu thuật và kèm gentamycin 2mg/kg tiêm bắp hay tĩnh mạch 1 giờ trước mổ, lặp lại sau 8 giờ

Người có giảm chức năng thận phải hay người cao tuổi phải giảm liều

Thuốc bột pha dung dịch treo uống 500mg

Lọ thuốc bột khô để tiêm 500mg, 1g kèm ống dung môi

### **2.8.1.2. Teicoplanin**

– Là kháng sinh tự nhiên, ít hấp thu qua tiêu hoá, hấp thu tốt qua tiêm bắp và tĩnh mạch. Phổ tác dụng tương tự vancomycin nên dùng thay vancomycin

– Khởi đầu liều 400mg, sau đó 200mg/ngày

## **2.8.2. Polypeptid**

### **2.8.2.1. Các polymycin**

Hai thuốc hay dùng là: polymycin B (polymycin, aerosporin) phân lập từ bacillus polymyxa. Polymycin E (colistin, colymycin) phân lập từ bacillus colistinus.

– Thuốc không hấp thu qua tiêu hoá nên uống để điều trị nhiễm khuẩn tiêu hoá. Thường dùng tiêm bắp và tĩnh mạch. Chuyển hóa qua gan, thải chủ yếu qua nước tiểu. Người suy thận thuốc thải chậm dễ gây ngộ độc.

– Phổ tác dụng: trên các vi khuẩn gram (-) đặc biệt là trực khuẩn mủ xanh (pseudomonas aeruginosa), thuốc không tác dụng trên vi khuẩn gram (+).

– Cơ chế tác dụng: thuốc thay đổi tính thấm của màng tế bào vi khuẩn, làm các thành phần trong tế bào bị thoát ra ngoài nên vi khuẩn bị tiêu diệt.

– Chỉ định

+ Điều trị các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn gram (-) như nhiễm khuẩn huyết, tiết niệu, sinh dục, màng não....

+ Điều trị nhiễm khuẩn tiêu hoá và nhiễm khuẩn tại chỗ ở mắt, tai, da, niêm mạc...

– Tác dụng không mong muốn

+ Suy thận cấp, viêm ống thận cấp, bí tiểu.

+ Chóng mặt, nhức đầu, rối loạn thị giác, dị cảm, ức chế thần kinh cơ

+ Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

– Chống chỉ định: suy thận nặng, nhược cơ, phụ nữ có thai, đang cho con bú, mẫn cảm với thuốc.

– Chế phẩm và liều lượng:

+ ***Polymycin E (Colistin)***

- Uống liều thông thường người lớn 1,5-3 triệu UI/ngày, chia 3 lần. Trẻ em nặng <15kg uống 250.000 - 500.000UI/lần, ngày 3 lần, trẻ nặng 15-30kg uống 750.000 - 1.500.000UI/lần.

- Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hay truyền tĩnh mạch chậm: người lớn 6.000.000UI/ngày chia nhiều lần, phải giảm liều khi chức năng thận kém.

- Liều gợi ý cho bệnh cụ thể:

Ỉa chảy cấp: trẻ em 250.000UI/kg/ngày chia 3 - 4 lần. Người lớn 100.000 - 500.000 UI/kg/ngày chia 3 - 4 lần (dùng < 7 ngày), kèm theo bù dịch.

Viêm màng não: có thể tiêm vào ống tủy trẻ em 10.000 - 20.000UI/ngày. Người lớn 60.000UI/ngày (bắt đầu 20.000 UI ngày thứ nhất và 40.000UI ngày thứ 2)

Điều trị tại chỗ không dùng quá 8 ngày tránh kháng thuốc

Viên nén: 1.500.000UI tương ứng 50mg;

Lọ thuốc bột tiêm 500.000UI tương ứng 40mg; 1.000.000UI tương ứng 80mg colistin

+ ***PolymycinB***

Rửa bàng quang liên tục trong 10 ngày với 200.000UI hòa trong 1 lít muối đẳng trương, ≤ 1 lít /ngày

Rửa tại chỗ bằng dung dịch 500.000UI/1 lít dung dịch muối đẳng trương (<2 triệu/ngày với người lớn)

Uống để khử khuẩn ruột 15.000 - 25.000UI/kg/ngày chia 4 lần

Dung dịch 0,1% - 0,25% nhỏ mắt.

**2.8.2.2. *Bacitracin và Tyrothricin*:** tác dụng chủ yếu trên vi khuẩn gram (+), các thuốc có độc tính cao với thận, máu... nên nay rất ít dùng.

## **2.9. Nhóm kháng sinh tổng hợp**

### **2.9.1. Nhóm quinolon**

- Loại kinh điển (gồm các thuốc không gắn fluor trừ flumequin): acid nalidixic, oxolinic, pipemidic, piromidic và flumequin...

- Loại mới (có fluor ở vị trí 6 nên gọi là 6 - fluoro quinolon) : rosoxacin, pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin ...

#### **2.9.1.1. Cơ chế tác dụng**

Các quinolon đều ức chế ADN - gyrase, là enzym mở vòng xoắn ADN, giúp cho sự sao chép và phiên mã, vì vậy thuốc ngăn cản sự tổng hợp ADN của vi khuẩn. Ngoài ra quinolon còn tác dụng trên ARNm làm ức chế tổng hợp protein vi khuẩn.

Là kháng sinh diệt khuẩn.

### 2.9.1.2. Phổ tác dụng

#### – **Quinolon kinh điển** (thế hệ 1)

+ Tác dụng chủ yếu trên trực khuẩn gram (-) đường tiêu hoá và tiết niệu (E.coli, proteus, salmonella, shigella).

+ Không tác dụng trên trực khuẩn mủ xanh (pseudomonas aeruginosa), không tác dụng trên vi khuẩn gram (+).

#### – **Quinolon mới** (fluoro quinolon)

+ Tác dụng trên hầu hết các vi khuẩn gram (-): E. coli, salmonella, shigella, enterobacter, pseudomonas aeruginosa, enterococci... kể cả vi khuẩn gây bệnh trong tế bào như clamidia, brucella...

+ Tác dụng với phế cầu, tụ cầu kể cả loại kháng meticilin

+ Vi khuẩn trong tế bào: clamidia, mycoplasma, brucella, mycobacterium...

### 2.9.1.3. Dược động học

– **Quinolon kinh điển (acid nalidixic)** : hấp thu dễ qua tiêu hoá, phần lớn bị chuyển hoá ở gan và thải trừ nhanh qua nước tiểu. 1/4 thải qua thận nguyên dạng (đủ diệt khuẩn ở đường tiết niệu).

#### – **Các fluoro quinolon**

+ Hấp thu dễ qua tiêu hoá, gắn ít vào protein huyết tương (10% với ofloxacin, 30% với cefloxacin). Dễ thấm vào mô và vào trong tế bào, kể cả dịch não tủy.

+ Nồng độ trong tuyến tiền liệt, thận, đại thực bào, bạch cầu hạt cao hơn trong huyết tương,  $t_{1/2}$  thay đổi từ 4 giờ (ciprofloxacin) đến 12 giờ (pefloxacin).

+ Chuyển hoá qua gan 1 phần. Thải trừ chính qua thận ở dạng còn hoạt tính (pefloxacin, norfloxacin 70% ). Tuy thải qua sữa ít, nhưng có thể làm cho trẻ bú mẹ bị thiếu máu tan máu.

### 2.9.1.4. Tác dụng không mong muốn ( quinolon kinh điển và mới)

+ Tiêu hoá: buồn nôn, nôn, tiêu chảy .

+ Sụn: thí nghiệm trên động vật non đã thấy huỷ hoại mô sụn, nên không dùng cho phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

+ Đau cơ, đau gân và có thể gây viêm gân Achilles

+ Gây dị ứng ngoài da: ngứa, phù, mề đay, nhạy cảm với ánh sáng....Nặng gây hội chứng Lyell.

+ Thần kinh: chóng mặt, nhức đầu, lú lẫn, ngủ gà, ảo giác... hay thấy ở người cao tuổi và có suy thận.

+ Viêm gan, vàng da, huỷ hoại tế bào gan

+ Trẻ < 3 tuổi có thể gây rối loạn thị giác

\* Không tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc truyền tĩnh mạch vì dễ gây ngừng thở và truy hô hấp.

### 2.9.1.5. Chỉ định

#### – Loại kinh điển

+ Điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu và viêm tuyến tiền liệt do khuẩn gram (-) trừ *pseudomonas aeruginosa*.

+ Điều trị nhiễm khuẩn tiêu hoá.

Dùng đường uống là chính, tiêm tĩnh mạch chỉ dùng trong bệnh viện khi thật cần.

– **Fluoro quinolon**: chỉ dùng trong các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn còn nhạy cảm:

+ Nhiễm khuẩn tiết niệu trên hoặc dưới, viêm tuyến tiền liệt.

+ Bệnh lây theo đường tình dục: lậu dùng liều duy nhất ofloxacin hoặc ciprofloxacin. Hạ cam dùng 3 ngày ciprofloxacin. Viêm nhiễm vùng chậu hông

+ Nhiễm khuẩn tiêu hoá do *E. coli*, *S. typhi*, viêm phúc mạc.

+ Nhiễm khuẩn hô hấp trên và dưới, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.

+ Nhiễm khuẩn xương - khớp và mô mềm do trực khuẩn gram (-) và tụ cầu vàng

+ Điều trị tại chỗ: viêm kết mạc, viêm mi mắt...

### 2.9.1.6. Chống chỉ định

– Phụ nữ có thai 3 tháng đầu, tháng cuối và đang cho con bú.

– Trẻ < 16 tuổi ( vì làm mô sụn bị huỷ hoại ).

– Bệnh nhân suy gan, thận

– Người thiếu men G<sub>6</sub>PD, động kinh, người đang vận hành máy móc hoặc làm việc trên cao (vì gây chóng mặt, ngù gà).

### 2.9.1.7. Chế phẩm, cách dùng và liều lượng

#### – Quinolone kinh điển

+ **Acid nalidixic** (BD: negram): người lớn uống 4g/ngày, chia 4 lần, trong 7 ngày, nếu dùng trên 2 tuần phải giảm 1/2 liều. Hay dùng trong nhiễm khuẩn tiêu hoá, dự phòng trước mổ ở đường tiêu hoá.

Viên nén: 0,25g, 0,5g, 1g

Hỗn dịch uống: 5ml = 0,25g

+ **Các thuốc khác**: oxolinic, pipemidic, piromidic ... nay ít dùng vì tác dụng kém và nhiều tác dụng không mong muốn.

#### – Fluoro quinolon

+ **Pefloxacin** (BD: peflacin)

Người lớn uống 800mg/ngày, uống 1 lần hay chia 2 lần hoặc tiêm truyền tĩnh mạch 400mg/lần (truyền trong 1 giờ), ngày 2 lần. Hay gây viêm gân achille. Thường pha 1 ống vào 250ml glucose 5%, không pha vào dung dịch natri clorua vì clo gây tủa thuốc.

Viên nang hay bọc : 400mg

Ống 5ml = 400mg

+ **Norfloxacin** (BD: noroxin)

Người lớn uống 200 - 400mg/lần, ngày 2 lần. Viêm niệu đạo cấp uống 1 liều 800mg.

Viên nén : 200mg, 400mg

Thuốc tiêm 1ml = 5mg, 20mg, 40mg

Thuốc nhỏ mắt 0,3%

+ **Ofloxacin** (BD: oflocet)

Người lớn uống 400mg/ngày, chia 2 lần (hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong 30 phút, 400mg/ngày, chia 2 lần).

Viên nén: 200mg

Lọ tiêm truyền 40ml = 200mg

Thuốc nhỏ mắt 0,3%

+ **Ciprofloxacin** (BD: ciflox, ciprobay)

Người lớn uống 0,5g/lần ngày 2 lần (sau ăn 2 giờ với nhiều nước để phòng kết tinh ở đường tiết niệu. Không uống thuốc chống toan dạ dày trong vòng 2 giờ sau uống thuốc). Bệnh nặng truyền tĩnh mạch chậm trong 60 phút 200 - 400mg/lần, ngày 2 lần. Thời gian dùng tùy nhiễm khuẩn.

Viên nén, viên bọc: 250mg, 500mg, 750mg.

Lọ bột pha tiêm: 200mg

Dung dịch tiêm truyền 100ml = 200mg, 50ml = 100mg

Mỡ tra mắt: 0,3%

+ **Rosoxacin**: hay dùng trong nhiễm lậu cầu ở đường sinh dục phụ nữ cấp tính: ngày uống 300mg một lần (xa bữa ăn) trong 5 ngày, điều trị cho cả vợ và chồng.

Viên nén hay bọc: 150mg

+ **Levofloxacin** (levaquin): là đồng phân tả tuyến của ofloxacin. Hay dùng trong nhiễm khuẩn ngoài da, tiết niệu. Uống 500mg/ngày

### 2.9.2. Dẫn xuất 5 nitro - imidazol

Là dẫn xuất tổng hợp ít tan trong nước, không ion hoá ở PH sinh lý, khuếch tán nhanh qua màng sinh học. Thuốc được tìm ra năm 1960 dùng chống đơn bào, năm 1970, tìm ra tác dụng chống vi khuẩn kỵ khí.

#### – Cơ chế tác dụng

Thuốc có độc tính chọn lọc trên các vi khuẩn kỵ khí (hoặc tế bào ở tình trạng thiếu oxy) và các động vật đơn bào (amip, trichomonas, giardia) theo cơ chế sau:

Trong các vi khuẩn kỵ khí và động vật đơn bào, nhóm nitro của thuốc bị khử bởi các enzym có trong vi khuẩn, tạo ra các sản phẩm độc, diệt được vi khuẩn và đơn bào (các chất này liên kết với cấu trúc xoắn của ADN, làm vỡ các sợi ADN của vi khuẩn).

Là kháng sinh diệt khuẩn

– **Phổ tác dụng**

- + Cầu khuẩn kỵ khí, trực khuẩn kỵ khí gram (-)
- + Trực khuẩn kỵ khí gram (+) tạo được bào tử (trực khuẩn kỵ khí gram (+) không tạo được bào tử luôn kháng thuốc).
- + Ngoài ra thuốc còn diệt được amip, trichomonas và giardia.

– **Dược động học**

- + Hấp thu nhanh qua niêm mạc tiêu hoá, ít gắn vào protein huyết tương.
- + Thẩm được vào mọi mô và dịch cơ thể (có nồng độ cao trong nước bọt, dịch não tủy, dịch não thất, mủ của áp xe não, mủ viêm tai giữa, đờm, hoạt dịch, tinh dịch). Qua sữa mẹ và rau thai.
- +  $t_{1/2}$  từ 9 giờ (metronidazol) đến 14 giờ (ornidazol).
- + Chuyển hoá qua gan. Thải một phần qua nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính (làm nước tiểu có màu xẫm), một phần thải qua phân.

– **Tác dụng không mong muốn**

- + Tiêu hoá: buồn nôn, chán ăn, viêm lưỡi, viêm miệng, có vị kim loại ở miệng, đi lỏng.
- + Thần kinh: gây viêm dây thần kinh cảm giác - vận động ở tứ chi, bệnh não co giật (hiếm gặp, song nếu có phải ngừng thuốc ngay)

– **Chỉ định**

- + Là thuốc đầu tay điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí gây bệnh ở tiết niệu, tiêu hoá, hô hấp, màng não, máu....
- + Điều trị nhiễm trichomonas, entamoeba histolytica, giardia lamblia.

– **Chế phẩm, cách dùng và liều lượng**

- + **Metronidazol** (BD: Flagyl)
  - Điều trị nhiễm khuẩn kỵ khí và loét dạ dày tá tràng: người lớn uống 30 - 40mg/kg/ngày, hoặc tiêm truyền tĩnh 0,5g/lần trong 30 - 60 phút, ngày 2 - 3 lần. Trẻ em 20 - 30mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần.
  - Viêm niệu đạo, âm đạo do trichomonas: nam uống 500mg/ngày, chia 2 lần x 10 ngày, phụ nữ uống như trên và đặt âm đạo 1 viên/tối trong 10 - 20 ngày.
  - Sán lá: người lớn uống 500mg/ngày chia 2 lần, trong 5 ngày.
  - Ly amip: người lớn uống 1,5g/ngày, chia 3 lần. Trẻ em 30 - 40mg/kg/ngày, chia 3 lần.

Viên nén: 250mg

Viên đặt âm đạo: 500mg

Lọ tiêm truyền: 100ml = 0,5g

+ **Ornidazol** (BD: tiberol)

• Nhiễm khuẩn kỵ khí:

Điều trị: người lớn uống 1 - 1,5g/ngày. Trẻ em 20 - 30mg/kg/ngày.

Phòng nhiễm khuẩn kỵ khí sau mổ: người lớn uống hoặc tiêm truyền 1g/ngày. Trẻ em 20mg/kg/ngày.

• Nhiễm trichomonas: uống 1g/ngày, chia 2 lần trong 5 ngày.

• Ly amip: người lớn uống 1 - 1,5g/ngày. Trẻ em 30mg/kg/ngày.

*Viên nén: 500mg*

Ổng tiêm: 1ml = 125mg, 3ml = 500mg, 6ml = 1g

+ **Secnidazol** (BD: flagentyl)

• Nhiễm trichomonas: uống liều duy nhất 4 viên.

• Ly amip cấp: người lớn uống 2g liều duy nhất (1 lần trước ăn). Trẻ em 30mg/kg/ngày, uống 1 lần (liều duy nhất) .

• Ly không có triệu chứng uống liều như trên, trong 4 ngày.

*Viên nén hay bọc 500mg*

+ **Tinidazol**

Nhiễm khuẩn kỵ khí : người lớn ngày đầu uống 2 g, sau đó 1g, 1 lần/ngày (uống sau ăn) hoặc 500mg/lần x 2 lần/ngày. Có thể truyền tĩnh mạch 800mg/400mg glucose/ngày (nếu không uống được). Trẻ em: nhiễm khuẩn kỵ khí 20 – 30mg/kg/ngày

Phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật uống 2g liều duy nhất trước phẫu thuật 12 giờ. Trẻ em liều duy nhất 50 – 70 mg/kg

Nhiễm trichomonas: liều duy nhất 2 g cho cả vợ và chồng

Ly amip: người lớn 2g/ngày/lần x 2 – 3 ngày. Trẻ em 60mg/kg/ngày/lần x 2- 3 ngày

Dạng bào chế: Viên nén 500mg

Dung dịch truyền 2mg/ml

+ **Niridazol,**

+ **Nimorazol...**

### **3. Một số vấn đề về sử dụng kháng sinh**

#### **3.1. Nguyên tắc dùng kháng sinh**

– Chỉ dùng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn, không dùng cho bệnh nhân nhiễm virus (có loại riêng).

– Dùng kháng sinh càng sớm càng tốt. Nếu bệnh nặng thì lấy hết bệnh phẩm làm xét nghiệm, rồi dùng kháng sinh ngay.

– Chỉ định kháng sinh theo phổ tác dụng. Nếu nhiễm khuẩn đã xác định thì nên dùng kháng sinh có phổ hẹp.

– Dùng đủ liều để đạt hiệu quả điều trị. Không dùng liều tăng dần.



- Dùng đủ thời gian:
  - + Với các nhiễm khuẩn cấp dùng kháng sinh 5 – 7 ngày.
  - + Các nhiễm khuẩn đặc biệt dùng kháng sinh lâu hơn (như viêm nội tâm mạc osler, nhiễm khuẩn tiết niệu (viêm bể thận...) thì dùng kháng sinh 2 – 4 tuần).
  - + Viêm tuyến tiền liệt dùng kháng sinh 2 tháng.
  - + Nhiễm khuẩn khớp háng dùng 3 – 6 tháng.
  - + Nhiễm lao thời gian điều trị  $\geq$  6 tháng.
- Lựa chọn kháng sinh phải hợp lý: chọn kháng sinh phụ thuộc vào 3 yếu tố:
  - + Độ nhạy của vi khuẩn với kháng sinh.
  - + Vị trí ổ nhiễm khuẩn.
  - + Cơ địa người bệnh: như trẻ em chống chỉ định dùng kháng sinh: aminosid (gentamycin), glycopeptid (vancomycin), polypeptid (colistin)
- Nên chọn kháng sinh không quá đắt, để người bệnh mua đủ thuốc, dùng đủ liều.
- Cần phải phối hợp với biện pháp khác: như khi nhiễm khuẩn có ổ mủ, hoại tử mô, có vật lạ (sỏi), thì dùng kháng sinh kết hợp với thông mủ, phẫu thuật.

### **3.2. Những nguyên nhân thất bại trong việc dùng kháng sinh**

- Chẩn đoán sai nên chọn kháng sinh không đúng phổ tác dụng.
- Liều lượng hoặc thời gian điều trị không đủ.
- Theo dõi điều trị không tốt
- Nôn ngay sau khi uống thuốc
- Do tương tác làm giảm hấp thu.
- Kháng sinh không vào được ổ nhiễm khuẩn.
- Trộn nhiều loại kháng sinh trong một chai dịch truyền (hoặc bơm tiêm) làm giảm hay mất tác dụng của thuốc.
- Bảo quản không tốt làm thuốc biến chất.
- Do vi khuẩn kháng thuốc.

### **3.3. Vi khuẩn kháng kháng sinh**

- Kháng tự nhiên: vi khuẩn có tính kháng thuốc từ trước khi tiếp xúc với kháng sinh như: sản xuất  $\beta$  - lactamase, cấu trúc thành vi khuẩn không thấm kháng sinh.
- Kháng mắc phải: vi khuẩn đang nhạy cảm với kháng sinh, nhưng sau một thời gian tiếp xúc trở thành không nhạy cảm nữa.

### **3.4. Phối hợp kháng sinh**

- *Chỉ định*

- + Nhiễm 2 hoặc nhiều vi khuẩn một lúc.
- + Nhiễm khuẩn nặng chưa rõ nguyên nhân.
- + Sử dụng tác dụng hiệp đồng của kháng sinh trong một số nhiễm khuẩn đặc biệt như : penicilin + streptomycin.

$\beta$  - lactam + chất ức chế  $\beta$  - lactam

- + Phòng ngừa vi khuẩn kháng thuốc.

– **Nhược điểm**

- + Tăng độc tính của thuốc.
- + Hiệp đồng đối kháng.
- + Giá thành điều trị cao.
- + Dễ gây kháng thuốc do chọn lựa của vi khuẩn.

Nên hạn chế phối hợp vì hiện nay đã có kháng sinh phổ rộng.

– **Nguyên tắc**

- + Kháng sinh được chia làm 2 nhóm:

Nhóm 1 (diệt khuẩn) :  $\beta$  - lactam, aminoglycosid, polypeptid, vancomycin.

Nhóm 2 (kìm khuẩn) : tetracylin, cloramphenicol, macrolid, lincosamid, sulfamid.

- + Khi kết hợp các kháng sinh trong nhóm 1 sẽ cho tác dụng cộng hoặc tác dụng tăng mức.

- + Khi kết hợp các kháng sinh trong nhóm 2 sẽ chỉ cho tác dụng cộng.

- + Kết hợp kháng sinh nhóm 1 + nhóm 2 sẽ cho tác dụng đối kháng. Thí dụ: Leper và Dowling (1951) khi điều trị viêm màng não do phế cầu thấy: nếu dùng một mình penicilin tử vong là 21%, khi phối hợp penicilin với tetracyclin tử vong là 79%.

**LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày phổ tác dụng và cơ chế tác dụng của các nhóm kháng sinh.
2. Trình bày chỉ định, chống chỉ định và liều lượng của các thuốc đại diện trong nhóm.
3. Trình bày và phân tích các nguyên tắc sử dụng kháng sinh
4. Trình bày sự phối hợp kháng sinh ? ưu và nhược điểm của sự phối hợp này.

# **SULFAMID**

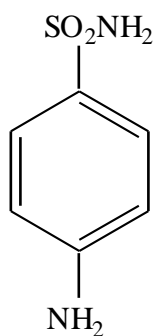
## **(Sinh viên tự nghiên cứu)**

Mục tiêu:

1. Trình bày cơ chế, phổ tác dụng, phân loại, chỉ định, chống chỉ định và tác dụng không mong muốn chung của sulfamid.
2. Trình bày cơ chế, phổ tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, tác dụng không mong muốn và liều lượng các chế phẩm phối hợp giữa sulfamid và trimethoprim.

### **1. Đại cương**

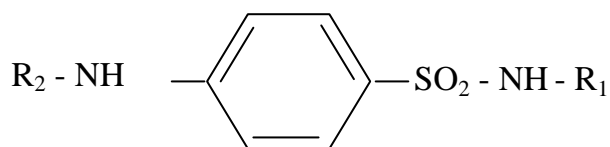
Năm 1935 Domagk nghiên cứu tác dụng chống liên cầu của parasulfamido - chrysoidin (prontosil) và nhận xét chất này không có tác dụng trên môi trường nuôi cấy, nhưng lại có tác dụng trong cơ thể. Tiếp đó Trefouel đã chứng minh khi vào cơ thể chất này tạo ra dẫn xuất không màu para - aminophenyl - sulfonamid hay sulfaninamid. Chính chất này có tác dụng diệt khuẩn cả ở môi trường nuôi cấy và trong cơ thể



Sulfanilamid

Sulfamid là các chất tổng hợp, dẫn xuất của sulfanilamid do thay ở nhóm sulfonamid ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) hoặc nhóm amin thơm bậc nhất ( $\text{NH}_2$ ) bởi gốc thế khác nhau

Công thức chung của các sulfamid



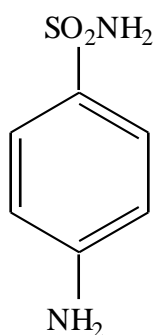
Thí dụ 1: Thay  $-\text{R}_1$  bằng acetyl ( $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ) ta được sulfamid có thêm tác dụng đặc hiệu với virus gây bệnh mắt hột.

Thí dụ 2: Thay  $-\text{R}_1$  bằng một dị vòng thì được sulfamid có tác dụng kìm khuẩn mạnh hơn.

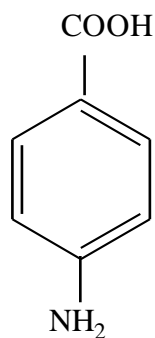
## 2. Cơ chế tác dụng

Các sulfamid tranh chấp với PABA (para - amino - benzoic- acid) - là chất giúp vi khuẩn tổng hợp acid folic - thành phần tổng hợp acid nhân của vi khuẩn, làm vi khuẩn ngừng sinh sản và dễ bị tiêu diệt bởi sức đề kháng của cơ thể (các sulfamid cạnh tranh với PABA vì chúng có cấu trúc gần giống nhau)

Sulfamid là chất có tác dụng kìm khuẩn. Các vi khuẩn sử dụng trực tiếp acid folic từ môi trường thì không chịu tác dụng của sulfamid. Tế bào động vật có vú cũng dùng acid folic có sẵn.



Sulfanilamid



PABA

### 3. Phổ tác dụng

- Cầu khuẩn gram (+): liên cầu, phế cầu, tụ cầu (tụ cầu vàng)
- Cầu khuẩn gram (-): màng não cầu, lậu cầu
- Trục khuẩn gram (+) ưa khí và kỵ khí
- Trục khuẩn gram (-) : đặc biệt là trục khuẩn đường ruột
- Một số sulfamid tác dụng với clamidia, phong (sulfamid chậm), ký sinh trùng sốt rét, toxoplasma
- Hiện nay do tỷ lệ kháng thuốc và kháng chéo giữa các sulfamid cao nên ít dùng. Vì khuẩn kháng thuốc bằng cách tăng tổng hợp PABA hoặc giảm tính thấm với thuốc.

### 4. Dược động học

- Các sulfamid được hấp thu nhanh qua dạ dày và ruột trừ ganidan. Khoảng 70 – 80% liều uống vào được máu, gắn với protein huyết tương 40 - 80%.
- Khuếch tán dễ vào các mô, vào dịch não tủy (nồng độ bằng 1/2 hay tương đương trong máu), qua được rau thai gây độc.
- Chuyển hoá ở gan bằng phản ứng:
  - + Acetyl hoá (từ 10 - 50% tùy loại) tạo ra các sản phẩm acetyl hoá rất ít tan, dễ gây tai kết tinh ở đường tiết niệu khi thải qua thận.
  - + Liên hợp với acid glucuronic (sulfadimethoxin) dễ tan.
  - + Oxy hoá
- Sulfamid thải chính qua thận ở dạng chất chuyển hoá acetyl hoá (25 - 60%).

### 5. Phân loại sulfamid: dựa vào dược động học, các sulfamid được chia làm 4 loại:

- Loại hấp thu nhanh, thải trừ nhanh:  $t_{1/2} = 6 \rightarrow 8$  giờ : sulfadiazin, sulfadimidin, sulfafurazol, sulfamethoxazol...
- Loại hấp thu rất ít : điều trị viêm ruột, loét đại tràng: sulfaguanidin (ganidan), phtalylsulfathiazol
- Loại thải trừ chậm : duy trì nồng độ điều trị trong máu lâu,  $t_{1/2} = 7 \rightarrow 9$  ngày,

nên chỉ uống 1 lần/ngày: sulfadoxin (fanasil) có trong thành phần viên fansidar - thuốc điều trị sốt rét

– Loại dùng tại chỗ: ít hoặc không tan trong nước, dùng điều trị các vết thương tại chỗ (mắt, vết bỏng...). Dạng dùng: dung dịch hoặc kem (sulfacetamid, bạc sulfadiazin, mafenid).

## **6. Tác dụng không mong muốn của sulfamid**

- Tiêu hoá: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
- Thận (sulfadiazin, sulfathiazol): do các dẫn xuất acetyl hóa kết tủa trong ống thận gây sỏi thận, cơn đau sỏi thận, giảm niệu, vô niệu (phòng bằng uống nhiều nước và base hoá nước tiểu). Viêm ống thận kẽ do dị ứng.
- Da: gây dị ứng ngoài da với những tai biến nặng như hội chứng Stevens-Johnson (ban đỏ đa dạng các niêm mạc và tiến triển toàn thân), hội chứng Lyell (chứng đỏ da với bệnh bong bì bong, dễ gây tử vong). Tổn thương da hay gặp ở sulfamid chậm.
- Thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, suy tuỷ
- Thuốc tranh chấp với bilirubin để gắn vào protein, đẩy bilirubin ra khỏi protein dễ gây vàng da nhân não ở trẻ sơ sinh, vì vậy không dùng sulfamid cho phụ nữ có thai và trẻ sơ sinh.
- Thần kinh: mất ngủ, mệt mỏi, ù tai, nhức đầu.

## **7. Chỉ định của sulfamid**

- Sulfamid ngày càng ít dùng đơn thuần vì nhiều độc tính và đã có kháng sinh thay thế. Các chế phẩm hay dùng dưới dạng phối hợp với trimethoprim.
- Các chỉ định hiện nay còn dùng: điều trị phong, nhiễm khuẩn tiêu hoá, tiết niệu, mắt hột, viêm kết mạc, sốt rét, dịch hạch, dự phòng dịch tả và điều trị tại chỗ.

## **8. Liều lượng một vài chế phẩm**

Khi uống thuốc cần uống nhiều nước hay uống kèm natri hydrocarbonat để kiềm hoá nước tiểu giúp chất chuyển hoá dễ hoà tan và thải nhanh

### **– Viêm đường tiết niệu**

- + Sulfadiazin : viên nén 0,5g
- + Sulfamethoxazol : viên nén 0,5g
- + Sulfafurazol : viên nén 0,5g

Những ngày đầu uống 8g chia 4 lần, những ngày sau uống 4g chia 4 lần (dùng 5 - 10 ngày).

### **– Nhiễm khuẩn tiêu hoá**

- + Sulfaguanidin (ganidan): viên nén 0,5g, ngày đầu 6 – 12g, những ngày sau 6

- 8g chia 4 lần.
- + Phtalysulfathiazol : viên nén 0,5g, những ngày đầu 5 – 10g, những ngày sau 3 – 4 g, chia 4 lần
- **Điều trị phong** : dapson (xem bài điều trị phong ).
- **Bôi tại chỗ**: bạc sulfadiazin (silvaden) 10mg/1g kem
- **Điều trị sốt rét dạng kết hợp** (fansidar)

## 9. Phối hợp sulfamid và trimethoprim

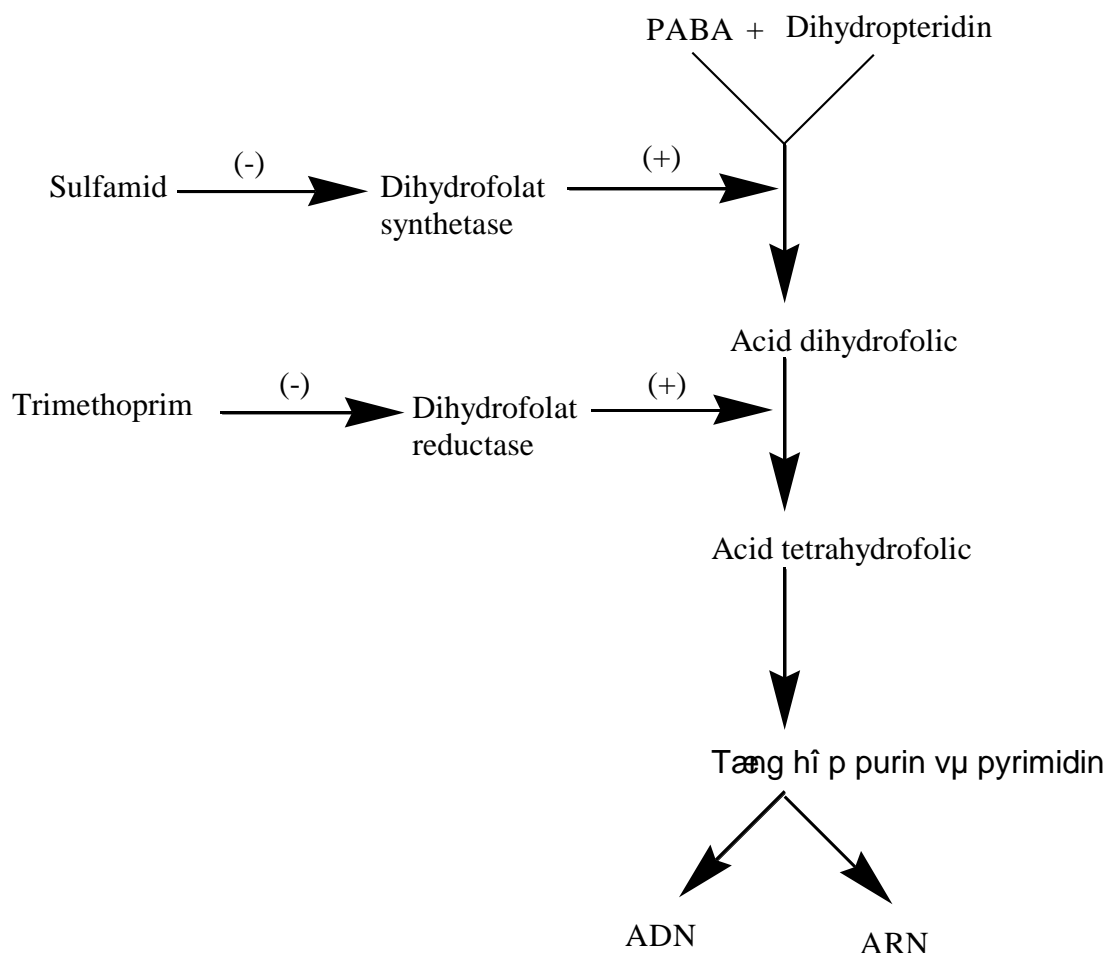
– **Cơ chế tác dụng**: hai thuốc ức chế 2 enzym tham gia vào 2 khâu trong quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn, cho tác dụng hiệp đồng vượt mức mạnh hơn 20 - 100 lần so với dùng một mình sulfamid. Tỷ lệ phối hợp 5/1 cho tác dụng tốt nhất.

### **Trimethoprim**

Là chất đồng loại với pyrimethamin điều trị sốt rét, theo cơ chế ức chế tổng hợp acid nhân từ acid folic của vi sinh vật. Song do thuốc có tác dụng đáng kể trên nhiều vi khuẩn tự tổng hợp acid folic nên được dùng phối hợp với sulfamid điều trị nhiễm khuẩn.

Trimethoprim tác dụng trên vi khuẩn: liên cầu, tụ cầu (kể cả tụ cầu vàng), trực khuẩn gram (- )... Thuốc không ảnh hưởng tới hoạt động tế bào của động vật có vú.

Dùng đơn thuần điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu và các nhiễm khuẩn khác: người lớn uống 100 – 200mg/lần, ngày 2 lần. Trẻ em bằng 1/2 liều người lớn. hoặc phối hợp với sulfamid để tăng hiệu quả điều trị



– **Phổ tác dụng**

- + Tác dụng trên hầu hết các vi khuẩn ưa khí gram (+) và (-).
- + Các vi khuẩn kỵ khí đều kháng thuốc.

– **Dược động học:** hai thuốc đều hấp thu qua tiêu hoá, phân phối vào các mô và các dịch (dịch não tủy, mật, tuyến tiền liệt...). Hai chất chuyển hoá ở gan và thải chủ yếu qua nước tiểu ở dạng còn hoạt tính.  $t_{1/2}$  khoảng 9 – 11 giờ.

– **Tác dụng không mong muốn** (thường do sulfamid gây ra)

- + Các thuốc phối hợp này có tất cả các độc tính của sulfamid nhưng tỷ lệ hồng ban cao hơn
- + Ngoài ra trimethoprim còn gây thiếu máu hồng cầu khổng lồ trên người thiếu folat, dùng kéo dài gây giảm bạch cầu.

– **Chỉ định:** điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn còn nhạy cảm:

- + Nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục.
- + Nhiễm khuẩn hô hấp: viêm phế quản, viêm phổi, viêm xoang, viêm tai giữa...
- + Nhiễm khuẩn tiêu hoá

– **Chống chỉ định:** suy gan, suy thận nặng, thiếu máu hồng cầu to, phụ nữ có thai, trẻ sơ sinh, người mẫn cảm



**– *Dạng thuốc phối hợp và liều lượng***

+ Phối hợp trimethoprim (TMP) + sulfamethoxazol (SMZ)

• Viên Cotrimoxazol (BD: bactrim, biseptol): gồm trimethoprim (80mg hoặc 160mg) và sulfamethoxazol (400mg hoặc 800mg): người lớn uống 2 – 4 viên loại nhỏ trong 5 - 7 ngày. Trẻ em uống 12 – 48mg/kg/ngày, chia 2 lần.

• Dịch treo: trong 5 ml có 400mg trimetoprim + 200mg sulfamethoxazol.

• Dịch tiêm truyền: TMP 80mg + SMZ 400mg trong 5ml. Hoà 1 ống trong 250ml glucose 5% truyền tĩnh mạch 60 - 90 phút .

+ Co – sultrim (BD: Quam ): phối hợp sulfametrol (400mg, 100mg) + trimethoprim (100mg, 20mg). Liều lượng như biceptol

+ Co - tetrazin (BD: antrima, trimaprim): sulfadiazin 400mg + trimethoprim 80mg

+ Co - trifamol (sulpristol):

Viên nén gồm sulfamoxol 400mg + trimethoprim 80mg, người lớn uống ngày 2 viên chia 2 lần.

Dịch treo uống lọ 60ml, cứ 2,5 ml có 100mg sulfamoxol và 20mg trimethoprim, cứ 5 kg thể trọng uống 2,5ml/ngày chia 2 lần.

**LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày phổ tác dụng, phân loại, tác dụng không mong muốn, chỉ định chung của sulfamid ?
2. Trình bày cơ chế tác dụng, phổ tác dụng, chỉ định và liều dùng của chế phẩm thuốc phối hợp giữa sulfamid và trimethoprim ?

## **THUỐC CHỐNG LAO**

Mục tiêu:

1. Trình bày cơ chế tác dụng, dược động học, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các thuốc chống lao nhóm 1.
2. Trình bày nguyên tắc dùng thuốc chống lao và các phác đồ điều trị lao hiện đang dùng tại Việt Nam.

– Lao là bệnh nhiễm khuẩn phổ biến do trực khuẩn lao gây nên và có thể chữa khỏi hoàn toàn. Trực khuẩn lao được Bacille de Koch tìm ra, nên có tên là BK. Vi khuẩn lao là loại vi khuẩn kháng cồn, kháng toan, sống trong môi trường ưa khí, phát triển chậm (chu kỳ phân chia khoảng 20 giờ) và có khả năng kháng thuốc cao.

– Vi khuẩn lao vào cơ thể qua đường hô hấp. Lao phổi là thể bệnh hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ 85% các ca bệnh và là thể duy nhất có thể lây truyền ra cộng đồng.

– Tổ chức Y tế thế giới đã khuyến cáo tới chính phủ các nước về nguy cơ bệnh lao quay trở lại và ngày càng lan rộng. Đáng lo ngại là tỷ lệ tăng ở tuổi trẻ (từ 15 – 24): năm 2000 là 29,5%, năm 2008 là 37,5%. Báo cáo của WHO năm 2008 cho biết: Việt nam là nước đứng thứ 12 trong 22 nước có tỷ lệ bệnh lao cao. Tỷ lệ này sẽ còn đang tăng lên hàng năm và bệnh lao thường song hành với HIV/AIDS.

– Trong cơ thể, vi khuẩn lao tồn tại dưới 4 dạng quần thể ở những vùng tổn thương khác nhau. Các quần thể này chịu sự tác động của thuốc chống lao không giống nhau.

+ *Quần thể trong hang lao (A)*: vi khuẩn sống trong hang lao, bị diệt nhanh bởi rifampicin, INH và streptomycin.

+ *Quần thể trong đại thực bào (B)*: vi khuẩn trong đại thực bào. Pyrazinamid là thuốc tác dụng tốt nhất, rifampicin có tác dụng, INH rất ít tác dụng và streptomycin không tác dụng.

+ *Quần thể nằm ở trong ổ bã đậu (C)*: chỉ có rifampicin có tác dụng.

+ *Quần thể nằm trong tổn thương xơ, vôi hoá (D)*: số lượng vi khuẩn không nhiều, không phát triển gọi là trực khuẩn "ngủ". Thuốc chống lao không tác dụng trên quần thể này.

– Các thuốc chống lao được chia thành 2 nhóm:

+ Nhóm 1: là các thuốc chính, thường dùng và có tác dụng điều trị cao như isoniazid, rifampicin, ethambutol, streptomycin, pyrazinamid.

+ Nhóm 2: : là những thuốc ít dùng hơn, chỉ dùng khi vi khuẩn lao đã kháng các thuốc nhóm 1, các thuốc có nhiều tác dụng không mong muốn gồm ethionamid, para amino salicylic (PAS), cycloserin, amikacin, kanamycin, fluoro quinolon.

## **1. Các thuốc chống lao thường dùng**

### **1.1. isoniazid (rimifon, INH)**

Thuốc vừa có tác dụng kìm khuẩn, vừa có tác dụng diệt khuẩn. Nồng độ ức chế tối thiểu trực khuẩn lao là 0,025 - 0,05mcg/ml. Khi nồng độ trên 500mcg/ml, thuốc mới ức chế các vi khuẩn khác. Thuốc tác dụng trên vi khuẩn đang nhân lên cả trong và ngoài tế bào.

#### **– Cơ chế tác dụng**

Thuốc ức chế desaturase, là enzym tham gia tổng hợp acid mycolic, thành phần quan trọng cấu trúc màng của trực khuẩn lao. Kết quả vi khuẩn lao không sinh sản được. Ngoài ra, INH còn tạo chelat với  $\text{Cu}^{++}$  và ức chế cạnh tranh với nicotinamid và pyridoxin làm rối loạn chuyển hoá của trực khuẩn lao.

#### **– Dược động học**

+ Thuốc hấp thu nhanh và gần hoàn toàn qua đường tiêu hoá, sau uống 1- 2 giờ nồng độ thuốc trong máu đạt 3 - 5mcg/ml. Thức ăn và các thuốc chứa nhôm làm giảm hấp thu.

+ Khuếch tán nhanh vào các tế bào và các dịch màng phổi, dịch cổ trướng và nước não tủy, chất bã đậu, nước bọt, da, cơ. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy tương đương trong máu. Thuốc qua được rau thai.

+ Chuyển hoá ở gan nhờ phản ứng acetyl hoá, thủy phân và liên hợp.

+ Thuốc thải qua thận (75 - 95% trong ngày) dưới dạng đã chuyển hoá.

#### **– Tác dụng không mong muốn**

+ Dị ứng thuốc

+ Viêm dây thần kinh ngoại biên gặp 10 - 20 % (dùng liều cao và kéo dài), vitamin B<sub>6</sub> có thể làm hạn chế tác dụng không mong muốn này

+ Viêm dây thần kinh thị giác

+ Vàng da, viêm gan và hoại tử tế bào gan

\* **Cơ chế gây tổn thương gan:** acetylhydrazin - chất chuyển hoá của thuốc khi bị chuyển hoá qua gan, sinh ra gốc tự do gây tổn thương tế bào gan.

+ INH ức chế chuyển hoá của phenytoin nên dễ gây ngộ độc phenytoin khi dùng phối hợp.

#### **– Áp dụng điều trị**

+ Chỉ định: kết hợp với các thuốc chống lao để điều trị các thể lao.

+ Cách dùng và liều lượng : người lớn uống 5mg/kg/ngày (1lần trước ăn 30 phút hay sau ăn 2 giờ) hoặc tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch. Trẻ em uống 5 - 10mg/kg/ngày (1 lần) hoặc tiêm bắp. hay tiêm tĩnh mạch, tối đa 300mg/ngày. Dùng phối hợp với vitaminB<sub>6</sub>: 10 - 20mg vitamin B<sub>6</sub>/100mg INH.

Viên nén: 50mg, 100mg, 300mg.

Ống 2ml = 50mg, 2ml = 100mg.

Sirô 1ml = 10mg

## 1.2. Rifampicin

TK: Rifampin

**Rifampicin** là dẫn xuất bán tổng hợp từ rifamycin B.

– **Cơ chế tác dụng:** thuốc gắn vào chuỗi  $\beta$  của ARN - polymerase phụ thuộc ADN của vi khuẩn, làm ngăn cản sự tạo thành chuỗi ban đầu trong quá trình tổng hợp ARN của vi khuẩn.

Là kháng sinh diệt khuẩn, tác dụng diệt khuẩn cả trong và ngoài tế bào.

### – **Phổ tác dụng**

- + Tác dụng mạnh với trực khuẩn lao và phong
- + Phần lớn cầu khuẩn gram (+) như tụ cầu, liên cầu, phế cầu.
- + Cầu khuẩn gram (-) như lậu cầu
- + Phần lớn các trực khuẩn gram (+) và trực khuẩn gram (-)

Thuốc bị nhiều vi khuẩn (E.coli, proteus, pseudomonas...) kháng nhanh nên ít dùng đơn độc

### – **Được động học**

+ Hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá ( $\approx 100\%$ ), thức ăn làm chậm và giảm hấp thu. Sau uống 2 - 4 giờ đạt nồng độ tối đa trong máu, gắn vào protein huyết tương 75 - 80%.

+ Phân phối vào các mô và dịch cơ thể, vào được dịch não tủy khi màng não viêm, qua được rau thai và sữa mẹ.

+ Thải trừ qua mật, nước tiểu. Thuốc có chu kỳ gan - ruột,  $t_{1/2}$  từ 3 - 5 giờ. Dùng liên tục làm tăng chuyển hoá chính nó.

### – **Tác dụng không mong muốn**

- + Độc với gan, độc tính tăng khi dùng cùng INH
- + Suy thận cấp do dị ứng.
- + Thiếu máu tan máu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu
- + Dị ứng da, rối loạn tiêu hoá, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu...

### – **Chỉ định**

- + Phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị các thể lao.
- + Điều trị phong (phối hợp với dapson và clofazimin).
- + Nhiễm khuẩn nặng (nội trú) do khuẩn gram (+) như tụ cầu, tràng cầu khuẩn hay vi khuẩn gram (-) còn tác dụng.
- + Bệnh Brucella

Thuốc dạng tiêm chỉ dùng cho bệnh nặng mà không uống được

– **Chống chỉ định:** người mẫn cảm với rifampicin. Rối loạn chuyển hoá porphyrin, suy gan, phụ nữ có thai

### **– Cách dùng và liều lượng**

+ Điều trị lao: người lớn và trẻ em uống 10mg/kg/ngày (1 lần) hoặc 2 - 3 lần/tuần. Tối đa 600mg/ngày.

+ Nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn gram (+) và vi khuẩn gram (-) người lớn uống 20 – 30 mg/kg/ngày chia 2 lần. Trẻ em uống 15 – 20mg/kg/ngày.

+ Bệnh brucella uống 900mg/ngày (1 lần) + doxycyclin 200mg/ngày chia 2 lần trong 45 ngày

Viên nang : 150mg, 300mg.

### **1.3. Ethambutol**

BD: Myambutol

Là thuốc tổng hợp. Tác dụng kìm khuẩn lao mạnh nhất khi vi khuẩn đang nhân lên, thuốc không tác dụng trên các vi khuẩn khác.

#### **– Cơ chế tác dụng**

+ Thuốc ức chế sự nhập acid mycolic vào thành tế bào, làm rối loạn sự tạo màng của trực khuẩn lao.

+ Ngoài ra, thuốc còn gây rối loạn tổng hợp acid nhân do cạnh tranh với các polyamin và tạo chelat với  $Zn^{++}$  và  $Cu^{++}$ .

#### **– Dược động học**

+ Hấp thu tốt qua niêm mạc tiêu hoá (75 - 80%) . Trong cơ thể, thuốc tập trung cao ở các mô chứa nhiều  $Zn^{++}$ ,  $Cu^{++}$  , đặc biệt là thận, phổi, nước bọt, thần kinh, thị giác ( $Zn^{++}$ ), gan, tụy, tim ( $Cu^{++}$ )... , qua rau thai và sữa mẹ.

+ Sau 24 giờ 50% lượng thuốc uống thải qua thận,  $t_{1/2}$  là 3 đến 4 giờ.

#### **– Tác dụng không mong muốn**

+ Rối loạn tiêu hoá, đau đầu, đau bụng, đau khớp, phát ban.

+ Nặng gây viêm dây thần kinh thị giác sau nhãn cầu, gây rối loạn nhận biết màu sắc.

#### **– Áp dụng điều trị**

+ Chỉ định: phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị các thể lao.

+ Liều lượng: người lớn uống lúc đầu 25mg/kg/ngày trong 2 tháng, sau giảm xuống liều 15mg/kg/ngày. Trẻ em > 5 tuổi uống 15mg/kg/ngày (1 lần)

+ Viên nén: 100 mg, 400 mg

### **1.4. Streptomycin**

Là kháng sinh nhóm aminoglycosid, có tác dụng diệt khuẩn lao mạnh, đặc biệt là vi khuẩn trong hang lao với nồng độ 10 mcg/ml (*xem bài thuốc kháng sinh*)

Chỉ định: phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị các thể lao.

Liều người lớn tiêm bắp 15mg/kg/ngày, tối đa 1g/ngày. Trẻ em 10mg/kg/ngày.

Người cao tuổi tối đa là 750mg/ngày

### 1.5. Pyrazinamid

Là thuốc tổng hợp. Tác dụng kìm khuẩn lao mạnh với vi khuẩn lao trong đại thực bào và tế bào đơn nhân ở nồng độ 12,5mcg/ml.

– **Cơ chế tác dụng:** chưa được biết

– **Được động học:** hấp thu nhanh qua niêm mạc tiêu hoá. Uống sau 2 giờ đạt nồng độ tối đa trong máu, khuếch tán nhanh vào các mô và dịch của cơ thể, thải chủ yếu qua thận,  $t_{1/2}$  khoảng 10 - 16 giờ

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Đau bụng, chán ăn, buồn nôn, nôn, sốt, đau khớp.

+ Đặc biệt thuốc có thể gây tổn thương tế bào gan, vàng da ở 15% người bệnh.

– **Áp dụng điều trị**

+ Chỉ định: phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị các thể lao.

+ Liều người lớn trung bình 35mg/kg/ngày uống hàng ngày hoặc 50mg/kg uống cách ngày.

Viên nén : 500mg

## 2. Các thuốc chống lao nhóm 2

### 2.1. Ethionamid

– Vừa kìm khuẩn vừa diệt khuẩn lao (do ức chế tổng hợp acid mycolic). Được dùng khi vi khuẩn lao kháng với các thuốc nhóm 1. Phối hợp với dapson, rifampicin điều trị phong với liều 10mg/kg.

– Tác dụng không mong muốn: chán ăn, buồn nôn, đi lỏng, rối loạn thần kinh trung ương (đau đầu, mất ngủ, co giật), viêm dây thần kinh ngoại vi, rối loạn chức năng gan.

– Liều lượng: dùng liều tăng dần, khởi đầu là 500mg, cách 5 ngày tăng 125mg đến khi đạt liều 15 - 20 mg/kg/ngày (không quá 1g/ngày).

Viên nén 250mg

### 2.2. Acid para amino salicylat (PAS)

Tác dụng kìm khuẩn lao, cơ chế tác dụng giống sulfonamid, không tác dụng trên vi khuẩn khác. Liều dùng 200 - 300mg/kg/ngày, tối đa 14 - 16g/ngày (uống thuốc lúc no)

Viên nén hay bọc: 0,5g, 1g

Lọ thuốc tiêm: 250mg

### 2.3. Cycloserin

Là kháng sinh có phổ rộng, tác dụng với trực khuẩn lao yếu. Liều người lớn 15

- 20mg/kg/ngày, trẻ em: 10 - 15mg/kg/ngày.

*Viên nén, nang: 125mg, 250mg*

#### **2.4. Kanamycin và amikacin (Xem bài thuốc kháng sinh).**

#### **2.5. Capreomycin**

Tiêm bắp 15 - 30mg/kg/ngày. Thuốc có thể gây rụng tóc, tổn thương thận, rối loạn máu, đau tại chỗ tiêm.

#### **2.6. Các fluoro quinolon**

Hay dùng ciprofloxacin và ofloxacin, vì thuốc có nồng độ trong tổ chức phổi cao hơn trong huyết tương. Nồng độ ức chế tối thiểu vi khuẩn lao là 0,25 - 1,3mcg/ml (ciprofloxacin) và 0,5 - 2,5mcg/ml (ofloxacin). Liều ciprofloxacin uống 1,5g/ngày chia 2 - 3 lần, ofloxacin uống 600 - 800mg/ngày.

#### **2.7. Các thuốc khác : thioacetazon, clofazimin**

### **3. Nguyên tắc dùng thuốc chống lao**

- Để giảm tỷ lệ kháng thuốc và rút ngắn thời gian điều trị, các thuốc luôn uống cùng một lúc, phối hợp ít nhất 3 loại thuốc trong 24 giờ, các thuốc uống 1 lần trong ngày.
- Nếu điều trị không hiệu quả, cần nuôi cấy vi khuẩn và làm kháng sinh đồ để chọn kháng sinh cho thích hợp.
- Thường phối hợp thuốc diệt lao trong tế bào và ngoài tế bào, thuốc diệt lao thể đang phát triển và thể “ủ bệnh”.
- Điều trị liên tục, không ngắt quãng, thời gian ít nhất là 6 tháng và có thể kéo dài 9 - 12 tháng.
- Thường xuyên theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc.

### **4. Một số phác đồ điều trị lao tại Việt Nam (hiện nay)**

- **Người lớn**
  - + Lao mới (lần đầu điều trị): 2 SHRZ/ 6HE.
  - + Lao tái phát hoặc thất bại phải điều trị lại, lao xương khớp, màng não nặng: 2SHRZE/ 1HRZE/ 5H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>E<sub>3</sub>
- **Trẻ em**
  - + Lao phổi: 2RHZ/ 4RH.
  - + Lao nặng như lao màng não, lao xương...: 2SHRZ/ 4RH.

Chữ số trước chữ cái là thời gian điều trị tính = tháng, chữ số ở sau chữ cái là số ngày dùng thuốc trong tuần.

S: streptomycin

E: Ethambutol

H: Isoniazid

Z: Pyrazinamid

R: Rifampicin

#### LUỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng lâm sàng của các thuốc chống lao nhóm 1.
2. Trình bày nguyên tắc dùng thuốc chống lao và các phác đồ điều trị hiện nay đang dùng tại Việt nam.

## THUỐC ĐIỀU TRỊ PHONG



## (Sinh viên tự nghiên cứu)

Mục tiêu:

1. Trình bày cơ chế tác dụng, dược động học, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của 3 thuốc điều trị phong.
2. Trình bày các nguyên tắc điều trị phong và liệt kê phác đồ điều trị phong hiện nay ở Việt nam.

Bệnh phong là bệnh nhiễm khuẩn do *Mycobacterium leprae* gây ra. Nhà bác học Hansen tìm ra vi khuẩn này 1837, nên còn gọi là trực khuẩn Hansen. Đây là bệnh nhiễm khuẩn khó lây. Bệnh gây tổn thương hệ thần kinh ngoại biên (mất cảm giác trên da), nếu không được điều trị có thể gây cụt dần đầu chi và gây tàn phế.

Nếu điều trị sớm và đúng, bệnh sẽ khỏi, không để lại di chứng. Hiện nay có 3 thuốc chủ yếu được dùng điều trị phong: dapson, rifampicin và clofazimin.

### 1. Dapson (DDS)

Thuốc chống phong được dùng từ năm 1940.

– **Cơ chế tác dụng:** tương tự sulfamid. Thuốc chỉ có tác dụng kìm khuẩn phong, không diệt khuẩn.

– **Dược động học**

+ Hấp thu gần hoàn toàn qua niêm mạc tiêu hoá. Uống 100mg, sau 24 giờ đạt nồng độ trong máu gấp 50 - 100 lần nồng độ ức chế tối thiểu trực khuẩn phong.

+ Khuếch tán nhanh vào các tổ chức như da, cơ, thận, gan và dịch não tủy.

+ Chuyển hoá ở gan bằng phản ứng acetyl hoá. Thải chủ yếu qua thận và mật. Do có chu kỳ gan - ruột nên thuốc tồn tại lâu trong cơ thể,  $t_{1/2}$  khoảng 28 giờ.

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Buồn nôn, nôn, đau đầu

+ Phát ban trên da

+ Rối loạn tâm thần, viêm dây thần kinh ngoại vi

+ Thiếu máu, tan máu (hay gặp ở người thiếu G<sub>6</sub>PD).

+ Methemoglobin

+ Nặng biểu hiện hội chứng " Sulfon" : sốt, vàng da, hoại tử gan, viêm da, met-Hb và thiếu máu (xuất hiện sau dùng thuốc 5 - 6 tuần)

– **Áp dụng điều trị**

+ Chỉ định: điều trị phong ( phối hợp với rifampicin hoặc clofazimin)

+ Chống chỉ định: người dị ứng với DDS , thiếu máu nặng, suy gan.

+ Liều lượng:

Điều trị phối hợp với các thuốc khác ( xem phác đồ ).

Viên nén: 25mg, 100mg.

## **2. Rifampicin ( Xem bài thuốc kháng sinh )**

Thuốc được dùng phối hợp với các thuốc điều trị phong, liều 600mg/ngày. So với dapson thuốc vào mô thần kinh kém, nên không làm giảm được triệu chứng tổn thương thần kinh của trực khuẩn phong.

## **3. Clofazimin**

### **– Tác dụng**

+ Tác dụng kìm khuẩn phong và một số vi khuẩn gây viêm loét da và gây viêm phế quản mạn tính

+ Thuốc còn có tác dụng chống viêm và ngăn sự phát triển của các nốt sần trong bệnh phong.

– **Cơ chế tác dụng:** thuốc gắn vào ADN của trực khuẩn làm ức chế sự nhân đôi của ADN, vì vậy vi khuẩn không sinh sản được.

– **Dược động học:** hấp thu nhanh và tích lũy lâu trong các mô. Thải chủ yếu qua thận, lượng nhỏ qua phân, mồ hôi.

– **Tác dụng không mong muốn:** viêm gan, viêm ruột, mất màu da, tăng bạch cầu ưa acid...

– **Liều lượng:** người lớn uống 50mg/ngày hoặc 100 - 300mg/ngày/tuần, phối hợp với các thuốc điều trị phong khác. Viên: 100mg

## **4. Các thuốc khác**

– **Sulfoxon:** cơ chế và tác dụng giống DDS nên có thể dùng thay DDS, với liều 330mg/ngày.

– **Ethionamid:** tác dụng vừa kìm khuẩn, vừa diệt khuẩn, thay clofazimin trong các trường hợp kháng thuốc, uống 250-375mg/ngày.

## **5. Nguyên tắc điều trị phong**

- Phối hợp các thuốc trong điều trị để tránh kháng thuốc.
- Phối hợp hoá trị liệu, vật lý liệu pháp và thể dục liệu pháp để tránh tàn phế.
- Uống thuốc đúng liều lượng, đúng phác đồ, đủ thời gian, định kỳ theo dõi tác dụng trên lâm sàng và làm xét nghiệm vi khuẩn.
- Theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc.

## **6. Một số phác đồ điều trị**

### **– Người lớn**

+ Nhóm người bệnh có ít trực khuẩn

Uống 100mg DDS/ngày + 600mg rifampicin/lần/tháng, trong 6 tháng. Theo dõi sau 1- 2 - 4 - 6 tháng (trong 3 năm liên tục).

+ Nhóm người bệnh có nhiều trực khuẩn

Uống 100mg DDS/ngày + 600mg rifampicin/lần/tháng + 300mg clofazimin uống tháng một lần hoặc 50mg clofazimin uống hàng ngày. Điều trị liên tục trong 2 năm hoặc cho đến khi xét nghiệm tìm trực khuẩn âm tính. Theo dõi sau 1-2- 6 tháng (trong 5 năm).

– **Trẻ em**

+ Nhóm người bệnh có ít trực khuẩn

Dưới 5 tuổi: uống 150mg rifampicin/lần/tháng + 25mg DDS/ngày.

6-14 tuổi: uống 300- 450mg rifampicin + 25 - 70mg DDS/ngày. Trong 6 tháng.

+ Nhóm người bệnh có nhiều trực khuẩn

Dưới 5 tuổi: uống 150mg rifampicin/lần/tháng + 100mg clofazimin/lần/tháng hoặc 100mg/tuần + 25mg DDS/ngày.

6-14 tuổi: uống 300 - 450mg rifampicin / lần / tháng + 150 - 300mg clofazimin/lần/tháng hoặc 150mg/tuần + 25 - 75mgDDS/ngày. Trong 2 năm hoặc đến khi xét nghiệm vi khuẩn âm tính.

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn và liều dùng của các thuốc chống phong trong bài?
2. Trình bày nguyên tắc điều trị phong và các phác đồ điều trị thường dùng?

# THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

Mục tiêu:

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các thuốc sốt rét diệt thể vô tính trong hồng cầu.
2. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của primaquin.

## 1. Đại cương

### 1.1. Bệnh sốt rét

– Bệnh sốt rét là bệnh truyền nhiễm do ký sinh trùng sốt rét (plasmodium) gây ra. Bốn loại plasmodium gây bệnh sốt rét cho người là: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* và *P. ovale*.

– Tại Việt nam, sốt rét do *P. falciparum* chiếm 70 – 80%, do *P. vivax* 20 – 30%, còn do *P. malariae* chỉ có 1 – 2%.

– Người có thể nhiễm bệnh sốt rét theo 3 phương thức sau:

+ Do muỗi truyền (chủ yếu và quan trọng nhất), có khoảng 60 loài muỗi Anophen truyền được ký sinh trùng sốt rét.

+ Do truyền máu

+ Truyền qua rau thai khi rau thai tổn thương.

– Ở nước ta, điều trị sốt rét còn gặp khó khăn vì ký sinh trùng sốt rét gây kháng thuốc (đặc biệt là *P. falciparum* đã kháng lại nhiều thuốc) và tổng số người đang sống trong vùng sốt rét lưu hành cao.

### 1.2. Chu kỳ sinh học của ký sinh trùng sốt rét

– *Chu kỳ phát triển trong cơ thể người*

+ **Giai đoạn ở gan:** khi muỗi đốt, thoa trùng ở tuyến nước bọt của muỗi vào máu người. Sau 30 phút thoa trùng vào gan (ở đó 5 – 14 ngày) phát triển thành thể phân liệt (phân liệt non – phân liệt già). Thể phân liệt vỡ, giải phóng ra các mảnh trùng (đây là giai đoạn tiền hồng cầu).

Với *P. falciparum* toàn bộ mảnh trùng vào máu và phát triển ở đó.

Với *P. vivax* và *P. malariae* thì một phần thoa trùng phát triển thành thể phân liệt vào máu, còn một số thoa trùng không phát triển thành thể phân liệt mà tạo thành các thể ngủ. Các thể ngủ này phát triển từng đợt thành thể phân liệt vỡ ra thành mảnh trùng vào máu gây nên những cơn sốt tái phát xa (thể ngoài hồng cầu).

+ **Giai đoạn hồng cầu:** Thể phân liệt chui vào hồng cầu có 2 thể:

**Thể vô tính:** các mảnh trùng từ gan vào hồng cầu lúc đầu là thể tư dưỡng, phát triển thành phân liệt non → phân liệt già (thể hoa thị), thể phân liệt già phá vỡ hồng cầu giải phóng ra mảnh trùng, lúc này tương ứng với cơn sốt xảy ra trên lâm sàng. Hầu hết các mảnh trùng quay lại ký sinh trong hồng cầu mới và chu kỳ lại tiếp tục... Vì vậy, cơn sốt tương đương với chu kỳ sinh sản vô tính ( với *P. falciparum* cách 24 – 48 giờ,

*P. vivax* cách 48 giờ, và *P. malariae* cách 72 giờ).

**Thể hữu tính:** một số thể tư dưỡng biệt hoá thành giao bào đực và giao bào cái để duy trì nòi giống.

– **Chu kỳ phát triển trong cơ thể muỗi:** giao bào đực và cái được muỗi hút vào dạ dày phát triển thành những giao tử đực và giao tử cái, thực hiện sinh sản hữu tính trong cơ thể muỗi tạo ra các thoa trùng, tập trung trong tuyến nước bọt muỗi, tiếp tục truyền bệnh cho người khác và chu kỳ lặp lại như trên.

## **2. Các thuốc điều trị sốt rét**

### **2.1. Thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu**

#### **2.1.1. Cloroquin**

BD : delagil, malarivon, nivaquin...

Là thuốc thuốc tổng hợp, dẫn xuất của 4 – amino - quinolein

##### **2.1.1.1. Tác dụng**

- Diệt thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loại ký sinh trùng sốt rét.
- Tác dụng vừa phải với giao bào của *P. vivax*, *P. malariae* và *P. ovale*.
- Không tác dụng với giao bào của *P. falciparum*.

##### **2.1.1.2. Cơ chế tác dụng**

Ký sinh trùng sốt rét nuốt hemoglobin (Hb) của tế bào vật chủ vào không bào thức ăn để sống. Ở đó hemoglobin chuyển thành heme (Ferriprotoporphyrin IX) - sản phẩm trung gian có độc tính gây ly giải màng tế bào KST. Heme được chuyển thành sắc tố hemozoin ít độc hơn nhờ enzym polymerase. Cloroquin ức chế polymerase làm tích lũy heme, gây độc với ký sinh trùng sốt rét (ly giải màng ký sinh trùng sốt rét).

Cloroquin tập trung trong không bào thức ăn của ký sinh trùng sốt rét, làm tăng pH ở đó gây ảnh hưởng đến quá trình giáng hóa hemoglobin, làm giảm các amino acid cần thiết cho sự tồn tại của ký sinh trùng.

Cloroquin còn gắn vào chuỗi xoắn kép DNA ức chế DNA và RNA polymerase, cản trở tổng hợp nucleoprotein của ký sinh trùng sốt rét.

##### **2.1.1.3. Dược động học**

– Hấp thu nhanh và gần hoàn toàn qua niêm mạc tiêu hoá. Khuếch tán nhanh vào các tổ chức và tập trung nhiều ở hồng cầu, gan, thận, lách và phổi ( nồng độ trong gan gấp 200 lần huyết tương). Ở hồng cầu nhiễm ký sinh trùng sốt rét, nồng độ thuốc cao gấp 25 lần hồng cầu bình thường.

– Thuốc vào được não, rau thai và sữa

– Chuyển hoá chậm ở gan cho sản phẩm vẫn còn tác dụng. Thải chậm qua nước tiểu,  $t_{1/2}$  khoảng 3 – 5 ngày, có khi tới 12 – 14 ngày.

##### **2.1.1.4. Tác dụng không mong muốn**

- Liều điều trị có thể gây: đau đầu, chóng mặt, phát ban, ngứa, buồn nôn, nôn, ỉa chảy...
- Liều cao và dài ngày có thể gây: nhìn mờ, giảm thị lực, bệnh võng mạc, nhầm lẫn, co giật, rụng tóc, biến đổi sắc tố của tóc, da sạm nâu đen... Độc với tim mạch : hạ huyết áp, có thể gây ngừng tim (ít gặp)

#### **2.1.1.5. Áp dụng điều trị**

##### **– Chỉ định**

- + Điều trị bệnh sốt rét, cụ thể:

Sốt rét thể nhẹ và trung bình ở vùng mà ký sinh trùng còn nhạy cảm.

Điều trị dự phòng cho người đi vào vùng sốt rét đang lưu hành

- + Diệt amíp ở gan, bệnh sán lá gan.

- + Điều trị viêm đa khớp dạng thấp, lupus ban đỏ.

– **Chống chỉ định:** mẫn cảm với thuốc, có thay đổi về thị lực, phụ nữ có thai, trẻ < 5 tuổi, tiền sử động kinh, bệnh tâm thần, thiếu G<sub>6</sub>PD bẩm sinh.

##### **– Thận trọng:**

Người bệnh gan, thận, bất thường về chuyển hóa porphyrin, bất thường về thính giác và thị giác, rối loạn công thức máu...

Lưu ý: cần tiêm chậm khi tiêm tĩnh mạch vì tiêm nhanh có thể độc với tim.

– **Cách dùng và liều lượng:** chương trình phòng sốt rét Việt nam dùng viên cloroquin 250mg  $\approx$  150mg cloroquin base.

- + Điều trị sốt rét:

- Uống trong 3 ngày

Người lớn : ngày đầu 10mg cloroquin base/kg/ngày chia 2 lần, hai ngày sau 5mg cloroquin base/kg/ngày, uống 1 lần.

Trẻ em < 1 tuổi ngày đầu và ngày thứ 3 uống 1/2 viên, ngày thứ 2 uống 1 / 4 viên.

Trẻ 1 - 5 tuổi ngày đầu uống 1 viên, ngày thứ 2 và 3 uống 1/ 2 viên.

Trẻ 5 - 12 tuổi ngày đầu uống 2 viên, ngày thứ 2 và 3 uống 1 viên.

Trẻ 12 - 15 tuổi ngày đầu uống 3 viên, ngày thứ 2 và 3 uống 1,5 viên.

• Tiêm (trường hợp rất nặng): liều đầu 10mg/kg nhỏ giọt tĩnh mạch hòa cùng NaCl 0,9% trong 8 giờ, tiếp đó tiêm truyền 3 lần nữa trong 24 giờ sau với liều 5mg/kg. Theo dõi chặt chẽ biểu hiện hạ huyết áp và độc tính với tim mạch của thuốc.

Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da khi không tiêm tĩnh mạch được với liều người lớn và trẻ em 3,5mg/kg cách 6 giờ. Sau đó chuyển liều uống ngay khi có thể. Liều tiêm bắp và tiêm dưới da cho trẻ 1 lần không quá 5mg base /kg vì có thể gây phản ứng thuốc nghiêm trọng và chết đột ngột ( đặc biệt trẻ em)

- + Dự phòng bệnh, uống viên cloroquin 250mg ( 150mg cloroquin base)

Người lớn 300mg cloroquin base/tuần

Trẻ em : < 4 tháng uống 1/ 4 viên /tuần : 4 tháng - 2 tuổi uống 1/ 2 viên /tuần; 3

- 4 tuổi uống 3/ 4 viên / tuần; 5 - 10 tuổi uống 1 viên /tuần; > 11 tuổi liều uống như người lớn

Hoặc người lớn và trẻ em uống 5mg/kg/tuần

Uống liên tục 3 tháng đầu khi vào vùng có sốt rét lưu hành.

+ Điều trị lỵ amip gan: 2 ngày đầu uống 600mg/ngày, 12 ngày tiếp uống liều 300mg/ngày

+ Điều trị sán lá gan uống 300mg/ngày x 5 ngày.

+ Lupus ban đỏ : người lớn uống 150 - 300mg/ngày khi triệu chứng giảm duy trì 150mg/ngày . Trẻ em dùng liều 3mg/kg/ngày

+ Viêm khớp dạng thấp: liều dùng 150 mg/ngày ( tối đa 2,5 mg/kg/ngày ). Dùng khoảng 6 tháng, trong những trường hợp đặc biệt có thể dùng 10 tháng/năm. Tuy nhiên, hạn chế sử dụng vì độc tính của thuốc.

Viên nén: 100mg, 150mg, 250mg cloroquin base

Viên cloroquin phosphat 250mg  $\approx$  150mg cloroquin base

Ống tiêm 5ml = 100mg, 200mg, 300mg cloroqui sulfat

### **2.1.2. Quinin**

Là alcaloid chính của vỏ cây Quinquina, thuốc đã được sử dụng điều trị sốt rét từ năm 1960.

#### **2.1.2.1. Tác dụng**

– Với ký sinh trùng sốt rét

+ Tác dụng nhanh và hiệu lực cao với thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loại ký sinh trùng sốt rét.

+ Diệt được giao bào của *P. vivax* và *P. malariae*. Không tác dụng với giao bào của *P. falciparum*..

– Các tác dụng khác

+ Kích ứng tại chỗ: khi uống kích ứng dạ dày gây buồn nôn và nôn. Tiêm dưới da rất đau, có thể gây áp xe vô khuẩn, vì vậy, nên tiêm bắp sâu.

+ Tim mạch: liều cao gây giãn mạch, ức chế cơ tim, hạ huyết áp (khi tiêm tĩnh mạch nhanh).

+ Trên cơ tác dụng giống cura.

+ Trên cơ trơn: làm tăng co bóp tử cung đều đặn trong những tháng cuối của thời kỳ có thai, ít tác dụng trên tử cung bình thường hoặc mới có thai.

#### **2.1.2.2. Cơ chế tác dụng:** tương tự cloroquin

#### **2.1.2.3. Dược động học**

– Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua niêm mạc tiêu hoá

– Gắn 80% với protein huyết tương, qua được rau thai và sữa, nồng độ trong dịch não tủy khoảng 2 - 5 % , nồng độ trong hồng cầu là 30 - 40 %

– 80% chuyển hoá qua gan, thải phần lớn qua thận, một phần qua mật, nước bọt và sữa, t/2 7 - 12 giờ ở người bình thường và 8 - 21 giờ ở người sốt rét.

#### **2.1.2.4. Tác dụng không mong muốn**

- Hội chứng quinin: đau đầu, nôn, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị giác...
- Thiếu máu tan máu (ở người thiếu G<sub>6</sub>PD), giảm bạch cầu, giảm prothrombin, mất bạch cầu hạt...
- Dùng quá liều hoặc lâu dài: sốt, phản ứng da (ngứa, phát ban...), rối loạn tiêu hoá, điếc, giảm thị lực (nhìn mờ, rối loạn màu sắc, nhìn đôi...).
- Đặc ứng: đỏ da, ngứa, phát ban...
- Viêm tĩnh mạch huyết khối (hay gặp khi tiêm tĩnh mạch)

#### **2.1.2.5. Áp dụng điều trị**

##### **– Chỉ định**

+ Sốt rét nặng và sốt rét ác tính do *P. falciparum* kháng cloroquin (hay dùng ở vùng sốt rét do *P. falciparum* đã kháng cloroquin).

+ Nay ít dùng phòng bệnh vì nhiều độc tính.

##### **– Chống chỉ định và thận trọng**

- + Nhạy cảm với thuốc, tiền sử bệnh về tai, mắt, tim mạch, biểu hiện tan huyết.
- + Không phối hợp với mefloquin ở người thiếu G<sub>6</sub>PD
- + Thận trọng với người suy thận, nhược cơ

##### **– Cách dùng và liều lượng**

+ Sốt rét kháng cloroquin (thể nhẹ và trung bình) uống quinin sulfat 30mg/kg/ngày chia 3 lần trong 7 ngày.

+ Sốt rét nặng, sốt rét ác tính: tiêm bắp hay tĩnh mạch Quinin hydroclorid:

Tiêm bắp 30mg/kg/ngày trong 7 ngày.

Truyền tĩnh mạch 10mg/kg cứ 8 giờ 1 lần (với 10ml/kg dung dịch), theo dõi đến khi bệnh nhân tỉnh chuyển tiêm bắp hay uống cho đủ liều.

Viên nén bao: 125mg, 200mg, 250mg, 300mg quinin sulfat

Viên nén : 300mg Quinin dihydroclorid hay Quinin hydroclorid

Ống quinin dihydroclorid 1ml = 300mg, 2ml = 600mg

#### **2.1.3. Fansidar**

Thuốc phối hợp gồm 500mg sulfadoxin và 25mg pyrimethamin

##### **– Tác dụng**

+ Sulfadoxin: thuộc nhóm sulfamid thải trừ chậm. Diệt thể vô tính trong hồng cầu của *P. falciparum*. Tác dụng yếu với vivax, không tác dụng với giao bào và giai đoạn ở gan của *P. falciparum* và *P. vivax*

+ Pyrimethamin (dẫn xuất của diaminopyrimidin): tác dụng chậm với thể vô tính trong hồng cầu của 4 loại ký sinh trùng sốt rét. Ước chế sự phát triển các thể hữu tính trong



cơ thể muối nên có tác dụng ngăn chặn sự lan truyền sốt rét trong cộng đồng.

– **Cơ chế tác dụng**

Hai thuốc sẽ ức chế 2 enzym ở 2 giai đoạn khác nhau trong quá trình tổng hợp acid folic của ký sinh trùng → ký sinh trùng không tổng hợp được AND và ARN (xem phần sulfamid)

– **Dược động học:** hấp thu tốt qua niêm mạc tiêu hoá, gần 90% vào protein huyết tương, t<sub>1/2</sub> khoảng 170 giờ với sulfadoxin và 80 – 110 giờ với pyrimethamin.

– **Tác dụng không mong muốn**

- + Dị ứng : Ngứa, mề đay....
- + Rối loạn máu (tan máu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu hồng cầu to)
- + Rối loạn tiêu hoá, rối loạn chức năng thận, thần kinh trung ương
- + Dùng dài ngày để phòng bệnh gây phản ứng da nghiêm trọng: hồng ban, hội chứng Stevens – Johnson, hoại tử biểu bì..., nguy cơ tử vong.

– **Áp dụng điều trị**

+ **Chỉ định**

Điều trị sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin (thường phối hợp với quinin vì thuốc tác dụng chậm)

Dự phòng cho người đi vào vùng sốt rét trong thời gian dài.

+ **Chống chỉ định và thận trọng**

Không dùng cho người dị ứng với thuốc, thiếu máu hồng cầu to do thiếu folat.

Người có bệnh về máu, gan, thận nặng

Thận trọng: phụ nữ cho con bú, trẻ dưới 2 tháng tuổi, phụ nữ có thai ( đặc biệt 3 tháng cuối vì sulfamid có t<sub>1/2</sub> dài và qua được rau thai gây vàng da nhân não ở trẻ sơ sinh)

+ **Cách dùng và liều lượng**

Dùng liều duy nhất, nếu muốn nhắc lại liều phải cách 8 ngày.

• **Cắt cơn sốt rét :**

Trên 15 tuổi uống 3 viên hoặc tiêm bắp 2 ống.

Trẻ < 1 tuổi uống 1/ 4 - 1/ 2 viên

Trẻ 1 - 5 tuổi uống 1 viên

Trẻ 5 - 12 tuổi uống 2 viên

• Dự phòng sốt rét: người lớn uống 1 viên/tuần

• Pyrimethamin còn dùng điều trị bệnh Toxoplasma : người lớn bắt đầu 50 - 75 mg/ngày + 1 - 4 g sulfonamid trong 1 - 3 tuần (liều điều chỉnh theo người bệnh). Sau đó giảm 1/ 2 liều mỗi thuốc trong 4 - 5 tuần.

Viên nén gồm sulfadoxin 0,5g + Pyrimethamin 0,025g

Ống 2ml gồm: sulfadoxin 0,4g + Pyrimethamin 0,02g

#### 2.1.4. Mefloquin (eloquin, lariam, mephaquin)

Thuốc tổng hợp dẫn xuất 4 quinolin – methanol

##### – Tác dụng

- + Tác dụng mạnh với thể vô tính trong hồng cầu của *P. falciparum*, *P. vivax*.
- + Không diệt được giao bào của *P. falciparum* và thể trong gan của *P. vivax*
- + Hiệu quả cao trên các ký sinh trùng đa kháng với các thuốc chống sốt rét khác (cloroquin, proguanil, pyrimethamin...)

##### – Cơ chế tác dụng: hiện nay còn chưa rõ

##### – Dược động học

+ Hấp thu qua niêm mạc tiêu hoá. Vào máu thuốc tập trung nhiều trong hồng cầu, phổi, gan, lympho bào và thần kinh trung ương. Trong hồng cầu có ký sinh trùng nồng độ thuốc gấp 2 lần nồng độ trong huyết tương.

+ Chuyển hoá ở gan và bị mất tác dụng. Thải chính qua phân, mật, thuốc qua được rau thai, qua sữa rất ít. t/2 khoảng 10 - 33 ngày.

##### – Tác dụng không mong muốn (liên quan đến liều dùng)

- + Rối loạn tiêu hoá : buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy
- + Rối loạn tâm thần kinh : đau đầu, chóng mặt,...
- + Ngoại tâm thu, tăng bạch cầu, ...
- + Liều cao: rối loạn thị giác, loạn thần...

##### – Áp dụng điều trị

###### + Chỉ định

Điều trị sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin và đa kháng thuốc.

Dự phòng cho người đi vào vùng có sốt rét

+ **Chống chỉ định:** tiền sử bệnh tâm thần, động kinh, loạn nhịp tim, dị ứng với thuốc, trẻ < 3 tuổi, suy gan - thận nặng.

+ Thận trọng: người đang vận hành máy móc (vì gây chóng mặt ngay cả khi đã ngừng thuốc)

##### – Cách dùng và liều lượng

+ Điều trị sốt rét do *P. falciparum* đa kháng thuốc:

Người lớn và trẻ em > 2 tuổi uống 15mg/kg/ngày, tối đa 1000mg/ngày chia 2 lần cách 6 - 8 giờ, uống sau ăn cùng nhiều nước.

+ Dự phòng : chỉ dùng ở nơi ký sinh trùng kháng nhiều thuốc:

Người lớn uống 1 viên 250mg/tuần vào 1 ngày nhất định, uống 1 tuần trước khi đi vào vùng sốt rét và kéo dài 4 tuần sau khi ra khỏi vùng sốt rét. Nếu vào vùng sốt rét nặng trong gian ngắn : tuần đầu uống 1 viên 250mg/ngày, uống liên 3 ngày, sau đó 1 viên/tuần.

Trẻ em tuần đầu uống 15mg/kg chia 3 ngày, tiếp sau đó: trẻ 3 - 23 tháng: 1/4 viên/tuần, 2 - 7 tuổi: 1/2 viên /tuần, 8 - 13 tuổi :3/4 viên /tuần, > 14 tuổi: 1 viên /tuần

Viên nén: 250mg mefloquin hydroclorid  $\approx$  228mg mefloquin base

### 2.1.5. Artemisinin và các dẫn xuất

Được phân lập từ cây Thanh hao hoa vàng *Artemisia annua* L họ Asteraceae.

#### – Tác dụng

+ Diệt thể vô tính trong hồng cầu của 4 loại ký sinh trùng sốt rét, kể cả *P. falciparum* kháng cloroquin.

+ Không tác dụng trên giai đoạn ở gan, trên thoa trùng và giao bào của ký sinh trùng sốt rét..

– **Cơ chế tác dụng** : chưa hoàn toàn rõ

#### – Dược động học

+ Hấp thu nhanh qua niêm mạc tiêu hoá và niêm mạc trực tràng. Phân phối nhiều vào tổ chức gan, phổi, não, máu, thận, cơ tim, lách.

+ Chuyển hoá cho 4 chất không còn tác dụng

+ 80% liều dùng thải qua phân và nước tiểu người dùng, t/2 là 4 giờ.

#### – Tác dụng không mong muốn

+ Nhìn chung, thuốc ít độc tính nên dùng tương đối an toàn.

+ Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ và thoáng qua: rối loạn tiêu hoá, nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt (hay gặp khi uống).

+ Một vài người có thể gặp ức chế nhẹ ở tim, chậm nhịp tim. Sau đặt trực tràng đau rát, đau bụng, tiêu chảy.

#### – Áp dụng điều trị

+ **Chỉ định**: là thuốc hay dùng ở Việt nam

Điều trị sốt rét nhẹ và trung bình do 4 loại ký sinh trùng gây ra.

Điều trị sốt rét nặng do *P. falciparum* đa kháng thuốc hoặc sốt rét ác tính. Thuốc đặc biệt hiệu quả trong sốt rét thể não.

+ **Chống chỉ định**: không nên dùng cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu, trừ khi bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng và ở vùng mà *P. falciparum* kháng nhiều thuốc.

#### + Cách dùng và liều lượng

• Artemisinin :

Ngày đầu uống 20mg/kg/lần/ngày

Ngày thứ 2 - 5 uống 10mg/kg/lần/ngày

• Artesunat:

Ngày đầu uống 4mg/kg/ngày

Ngày thứ 2 - 5 uống 2mg/kg/ngày

Viên nén artemisinin: 250m

Viên nén artesunat : 50mg

### 2.1.6. Halofantrin (halfan)

Là thuốc tổng hợp

– **Tác dụng**

+ Diệt thể vô tính trong hồng cầu của *P. falciparum*

+ Không tác dụng trên giai đoạn ở gan, thoa trùng và giao bào của ký sinh trùng sốt rét

– **Cơ chế tác dụng** : chưa hoàn toàn rõ

– **Dược động học**: hấp thu kém qua niêm mạc tiêu hoá, mỡ trong thức ăn làm tăng hấp thu thuốc. Chuyển hoá qua gan tạo chất chuyển hoá vẫn còn tác dụng. Thải chủ yếu qua phân,  $t/2$  khoảng 10 – 90 giờ.

– **Tác dụng không mong muốn**: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy (tiêu chảy xảy ra ngày thứ 2,3 dùng thuốc). Điều trị kéo dài hay liều cao có thể gây thay đổi điện tâm đồ, loạn nhịp thất.

– **Áp dụng điều trị**

+ **Chỉ định**: điều trị sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin và đa kháng thuốc.

+ **Chống chỉ định**: phụ nữ có thai, đang cho con bú, tiền sử bệnh tim mạch. Dùng mefloquin trước đó 2 – 3 tuần ( vì  $t/2$  dài từ 13 – 33 ngày). Không phối hợp cùng thuốc có độc tính trên tim mạch. Không dùng để phòng sốt rét.

+ **Cách dùng và liều lượng**: người lớn và trẻ em > 40kg uống 24mg/kg/ngày chia 3 lần cách 6 giờ.

Viên nén: 250mg

Lọ 45ml dung dịch treo uống 5%

### 2.2. Thuốc diệt giao bào

“Primaquin”

Thuốc tổng hợp dẫn xuất 8 amino – quinolein

– **Tác dụng**

+ Tác dụng với thể ngoại hồng cầu ban đầu ở gan của *P. falciparum* và thể ngoại hồng cầu muộn ( thể ngủ, thể phân liệt ) của *P. vivax*; *P. ovale*, do đó tránh được tái phát

+ Diệt được giao bào của 4 loại plasmodium trong máu người bệnh nên có tác dụng chống lây lan bệnh.

– **Cơ chế tác dụng** : chưa rõ

– **Dược động học**: hấp thu nhanh khi uống, phân phối dễ vào các tổ chức. Chuyển hoá hoàn toàn ở gan, thải nhanh qua nước tiểu trong 24 giờ,  $t/2$  là 3 – 8 giờ.

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Hiếm gặp: tăng huyết áp, loạn nhịp tim, mất bạch cầu hạt

+ Thường gặp : liều điều trị có thể gây đau bụng, khó chịu vùng thượng vị, đau đầu, liều cao gây buồn nôn, nôn.

+ Độc tính: ức chế tuỷ xương, thiếu máu tan máu, methHb

– **Áp dụng điều trị**

+ **Chỉ định**

Điều trị tiết căn và dự phòng tái phát sốt rét do *P. vivax* và *P. ovale* (thường phối hợp với thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu).

Chống lan truyền sốt rét trong cộng đồng, đặc biệt là do *P. falciparum* kháng cloroquin

+ **Chống chỉ định:** bệnh tuỷ xương, bệnh gan, tiền sử giảm bạch cầu hạt, methHb, phụ nữ có thai, trẻ em < 3 tuổi.

Phải ngừng dùng thuốc khi thấy dấu hiệu tan máu

+ **Cách dùng và liều lượng**

• Để điều trị tiết căn sốt rét do *P. vivax* và *P. ovale*. Uống Primaquin base 0,5mg/kg/ngày x 5 ngày liền ( uống trong ăn để giảm kích ứng dạ dày)

• Để diệt giao bào của *P. falciparum* chống lây lan uống 0,5mg/kg/ngày (1 ngày).

Viên nén 13,2mg primaquin phosphat ( 7,5 mg primaquin base

Viên nén 26,3 mg primaquin phosphat ( 15 mg primaquin base)

### 3. Ký sinh trùng kháng thuốc

#### 3.1. Định nghĩa

Theo WHO, kháng thuốc là « khả năng một chủng ký sinh trùng có thể sống sót và phát triển mặc dù bệnh nhân đã được điều trị và hấp thu một lượng thuốc, hoặc chính xác trong máu bệnh nhân đã có nồng độ thuốc mà trước đây vẫn ngăn cản và diệt được loại ký sinh trùng sốt rét đó ».

Sự kháng thuốc có thể là tương đối (với liều lượng cao hơn mà vật chủ dung nạp được vẫn diệt được ký sinh trùng) hoặc kháng hoàn toàn (với liều lượng tối đa mà vật chủ dung nạp được nhưng không tác động vào ký sinh trùng)

#### 3.2. Phân loại kháng thuốc sốt rét

Kháng thuốc sốt rét được chia làm 2 loại :

– Đề kháng tự nhiên : ký sinh trùng đã có tính kháng thuốc từ trước khi tiếp xúc với thuốc, do gen của ký sinh trùng biến dị tự nhiên, tính kháng thuốc được di truyền qua trung gian nhiễm sắc thể. Ký sinh trùng có thể kháng chéo với thuốc, thí dụ : *P. falciparum* kháng cloroquin cũng có thể kháng amodiaquin.

– Đề kháng mắc phải : ký sinh trùng nhạy cảm với thuốc sau một thời gian tiếp xúc, trở thành không nhạy cảm nữa, do đột biến sắc thể, tiếp nhận gen đề kháng từ bên ngoài qua plasmid hoặc transposon

#### 3.3. Có chế kháng thuốc : chưa rõ

#### **4. Nguyên tắc điều trị**

- Điều trị càng sớm càng tốt, ngay sau khi các triệu chứng xuất hiện (trẻ em trong vòng 12 giờ, người lớn trong vòng 24 giờ).
- Điều trị đúng thuốc, đủ liều, đủ thời gian.
- Theo dõi chặt chẽ kết quả điều trị để có biện pháp xử lý kịp thời thích hợp.

#### **5. Biến chứng của bệnh sốt rét**

Ở người bị sốt rét nhiều lần không được điều trị hay điều trị không đúng có thể gặp các biến chứng như:

- Viêm gan, xơ gan
- Cường lách
- Viêm cầu thận, hội chứng thận hư.
- Phù nề ở chân, mặt...
- Các biến chứng khác : thiếu máu, thiếu sắt, giảm glucose máu, viêm dây thần kinh...

#### **LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày sự liên quan giữa chu kỳ sinh học của ký sinh trùng sốt rét với việc sử dụng thuốc điều trị sốt rét?
2. Trình bày tác dụng, cơ chế, chỉ định, chống chỉ định và liều lượng của thuốc cắt cơn sốt rét.
3. Phân biệt được sự khác nhau về tác dụng của thuốc cắt cơn, thuốc chống tái phát và thuốc chống lây lan bệnh sốt rét.

## **THUỐC CHỐNG GIUN SÁN**

Mục tiêu:

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc diệt giun.
2. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc diệt sán.

Việt Nam là nước ở vùng nhiệt đới, khí hậu nóng ẩm, nên có tỷ lệ nhiễm giun sán khá cao. Các loại giun có tỷ lệ nhiễm cao là giun đũa, giun tóc, giun kim, giun móc, giun mỏ và giun chỉ. Bệnh sán thường do sán lá (sán lá gan nhỏ, sán lá phổi, sán

ruột) và sán dây (sán dây bò, sán dây lợn...) gây ra.

Thuốc chống giun sán có nhiều loại, được sắp xếp theo hình thể chung của ký sinh trùng.

## 1. Thuốc chống giun

### 1.1. Mebendazol (BD : fugacar, vermoz, mebutar, nemasole)

#### – Tác dụng

+ Thuốc có hiệu quả cao trên giai đoạn trưởng thành và ấu trùng của giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ.

+ Diệt được trứng của giun đũa và giun tóc.

+ Liều cao có tác dụng diệt nang sán

#### – Cơ chế tác dụng:

Thuốc liên kết với các tiểu quản của ký sinh trùng, ức chế sự trùng hợp tiểu quản thành các vi tiểu quản (là thành phần thiết yếu cho sự hoạt động bình thường của ký sinh trùng).

Làm giảm hấp thu glucose, cạn dự trữ glycogen, giảm ATP. Kết quả ký sinh trùng bị bất động và chết.

– **Dược động học:** hấp thu ít qua đường tiêu hoá, hấp thu sẽ tăng khi ăn cùng thức ăn có chất béo. Chuyển hoá ở gan tạo chất chuyển hoá mất tác dụng. Thải chính qua phân, chỉ có một lượng nhỏ thải qua nước tiểu (5 – 10%). t/2 khoảng 1 giờ.

#### – Tác dụng không mong muốn

+ Rối loạn tiêu hoá, đau đầu nhẹ.

+ Liều cao (liều điều trị nang sán) có thể gây ức chế tuỷ xương, rụng tóc, viêm gan, viêm thận, sốt và viêm da tróc vảy.

#### – Áp dụng điều trị

##### + Chỉ định

Điều trị khi nhiễm 1 hoặc nhiều loại giun như giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ...

Điều trị nang sán khi không có albendazol.

+ **Chống chỉ định:** mẫn cảm, phụ nữ có thai, trẻ < 2 tuổi (vì chưa nghiên cứu liều cho trẻ < 2 tuổi), suy gan.

+ **Cách dùng và liều lượng:** người lớn và trẻ > 2 tuổi

Nhiễm giun kim: uống liều duy nhất 100mg, nhắc lại sau 2 tuần (vì giun kim dễ tái nhiễm).

Nhiễm giun móc, giun đũa, giun tóc giun mỏ và nhiễm nhiều giun: uống 100mg/lần, ngày 2 lần (sáng và tối), trong 3 ngày hoặc uống liều duy nhất 500mg.

Nhiễm giun lợn: uống 200mg/lần, ngày 2 lần, trong 3 ngày

Bệnh nang sán: uống 40mg/kg/ngày, trong 1 – 6 tháng (nếu không có albendazol)

Viên nén: 100mg, 500mg

Dung dịch uống 20mg/ml

Hỗn dịch uống: 20mg/ml

## 1.2. Albendazol

BD : Albenza, eskazole, zeben, zentel

### – Tác dụng

+ Tác dụng tốt với nhiều loại giun như giun đũa, giun kim, giun móc, giun mỏ, giun lợn, giun xoắn và sán dây.

+ Tác dụng trên cả giai đoạn trưởng thành và giai đoạn ấu trùng của các loại giun, sán ký sinh trên đường tiêu hoá.

+ Diệt được trứng giun đũa và giun tóc.

– **Cơ chế:** tương tự mebendazol

### – Dược động học

Albendazol hấp thu kém qua niêm mạc tiêu hoá (5%).

Chuyển hóa qua gan cho chất chuyển hoá còn hoạt tính (albendazol sulfoxid), qua được hàng rào máu não và nồng độ trong dịch não tủy = 1/3 nồng độ trong huyết tương. Thải chính qua thận, một lượng nhỏ thải qua mật,  $t_{1/2}$  là 9 giờ.

– **Tác dụng không mong muốn:** rối loạn tiêu hóa (đau bụng, tiêu chảy...), đau đầu, chóng mặt, mệt, mất ngủ.

### – Áp dụng điều trị

#### + Chỉ định

Nhiễm một hay nhiều loại giun như giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ, giun lợn.

Điều trị bệnh nang sán và bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não (là thuốc được lựa chọn điều trị bệnh nang sán).

+ **Chống chỉ định:** phụ nữ có thai, người bệnh gan nặng

#### + Cách dùng và liều lượng

Có thể nhai, nuốt hoặc nghiền và trộn với thức ăn, không cần nhịn đói, không cần dùng thuốc tẩy.

Nhiễm giun đũa, kim, tóc và giun móc: người lớn và trẻ em > 2 tuổi uống liều duy nhất 400mg/ngày, có thể điều trị lại sau 3 tuần. Trẻ em < 2 tuổi uống liều duy nhất 200mg (tẩy lại sau 3 tuần).

Ấu trùng di trú ở da: người lớn uống 400mg/ngày, trong 3 ngày. Trẻ em uống 5mg/kg/ngày, trong 3 ngày.



Bệnh nang sán: người lớn uống 800mg/ngày chia 3 lần, trong 28 ngày (dùng 2 - 5 đợt), cách nhau 14 ngày. Trẻ em > 6 tuổi uống 10 - 15 mg/kg/ngày, trong 28 ngày (có thể lặp lại nếu cần).

Ấu trùng sán lợn ở não: người lớn uống 15mg/kg/ngày chia 3 lần, trong 30 ngày, lặp lại sau 3 tuần.

Giun lươn và sán dây : người lớn uống 400mg/lần/ngày trong 3 ngày

Viên nén: 200mg, 400mg

Lọ 10ml hỗn dịch 20mg/ml và 40mg/ml.

### 1.3. Thiabendazol

BD : Mintezol

#### – Tác dụng

- + Tác dụng với nhiều loại giun: giun đũa, giun kim, giun tóc, giun mỏ, giun lươn.
- + Tác dụng với ấu trùng di chuyển trong da và mô.
- + Ức chế sự phát triển của trứng giun.

– **Dược động học:** hấp thu nhanh qua ống tiêu hóa. Đạt nồng độ tối đa trong máu sau uống 1 - 2 giờ, thải qua nước tiểu trong 48 giờ,  $t_{1/2}$  là 1 - 2 giờ.

#### – Tác dụng không mong muốn

- + Thường nhẹ và thoáng qua như buồn nôn, nôn, đau đầu, chóng mặt, đau bụng.
- + Ngứa, phát ban, tiêu chảy, ngủ gà, chậm nhịp tim (hiếm gặp)

#### – Áp dụng điều trị

- + **Chỉ định:** nhiễm giun lươn, giun xoắn, ấu trùng di chuyển trong da.
- + **Chống chỉ định:** quá mẫn, bệnh gan - thận nặng
- + **Cách dùng và liều lượng** (hay dùng tẩy giun lươn và ấu trùng di chuyển trong da)

Uống 25mg/kg/ngày chia 2 lần, trong 3 ngày (tối đa 1,5g), nên uống xa bữa ăn để giảm tác dụng không mong muốn

Viên nén: 500mg

Dung dịch uống: 1ml = 500mg

### 1.4. Pyrantel pamoat

BD : Cobantril, combantrin, helmex, helmitox

#### – Tác dụng

- + Hiệu lực cao với giun đũa, giun kim
- + Tác dụng vừa phải với giun móc, giun mỏ.
- + Không tác dụng trên giun tóc, giun lươn.
- + Tác dụng trên cả giai đoạn trưởng thành và chưa trưởng thành của giun,

nhưng không tác dụng với ấu trùng di chuyển trong mô

– **Cơ chế tác dụng:** phong bế thần kinh - cơ của giun, làm cơ giun co cứng, giun bất động và bị tống ra ngoài qua tiêu hóa của vật chủ.

– **Dược động học:** thuốc ít hấp thu qua tiêu hóa. Thải chính qua phân và một phần qua nước tiểu

– **Tác dụng không mong muốn:**

Thường nhẹ như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, đau đầu

Một vài người thấy mất ngủ, chóng mặt, sốt, phát ban...

– **Áp dụng điều trị**

+ **Chỉ định:** dùng cho người lớn và trẻ em nhiễm một hay nhiều loại giun như giun kim, giun đũa, giun móc, giun mỏ.

+ **Thận trọng:** người giảm chức năng gan

+ **Chống chỉ định :** chưa rõ

+ **Cách dùng và liều lượng**

Nhiễm giun đũa, giun kim, giun móc : uống liều duy nhất 10mg/kg (dạng base), với giun kim dùng nhắc lại sau 2 tuần.

Nhiễm giun móc liều duy nhất 20mg/kg/ngày trong 2 ngày hay 10mg/kg trong 3 ngày.

Nhiễm giun đũa đơn thuần: liều duy nhất 5mg/kg

Viên nén: 125mg (trẻ em), 250mg (người lớn)

Hỗn dịch uống: 50mg/ml

## 1.5. Piperazin

BD : Antepar, vermitox, pripsen

– **Tác dụng :** tốt với giun đũa, giun kim

– **Cơ chế:** thuốc làm giun bị liệt mềm, mất khả năng bám vào thành ruột nên bị nhu động ruột tống ra ngoài (do làm tăng phân cực cơ giun, làm giun không đáp ứng với Acetylcholin).

– **Dược động học:** hấp thu dễ qua niêm mạc tiêu hóa, sau 2 – 4 giờ đạt nồng độ tối đa trong máu, 25% được chuyển hóa ở gan. Phần lớn thải qua nước tiểu ở dạng chưa chuyển hóa trong 24 giờ.

– **Tác dụng không mong muốn:** rối loạn tiêu hóa, 1 số người bệnh có nhức đầu, chóng mặt

– **Áp dụng điều trị**

+ **Chỉ định:** nhiễm giun đũa, giun kim

+ **Chống chỉ định:** tiền sử động kinh, bệnh thần kinh, suy thận, suy gan nặng

+ **Thận trọng :** Phụ nữ có thai, cho con bú

+ **Cách dùng và liều lượng :** (uống 1 lần một ngày trước ăn sáng hay chia 2- 3

lần trước ăn)

Nhiễm giun đũa: người lớn và trẻ > 12 tuổi uống 75mg/kg/ngày, tối đa 3,5g/ngày, trong 2 - 3 ngày. Trẻ 2 - 12 tuổi uống 75mg/kg/ngày, tối đa 2,5g/ngày. Trẻ < 2 tuổi uống 50mg/kg/ngày (dưới sự giám sát của bác sỹ)

Tẩy giun kim: trẻ em và người lớn uống 50mg/kg/ngày x 7 ngày, sau 2 - 4 tuần dùng đợt nữa

Viên nén: 200, 300, 500mg

Siro: 500mg/5ml, 750mg/5ml,

Dung dịch uống: 600mg/5ml

### **1.6. Levamisol (ergamisol, solaskil, ketrax)**

Hiệu quả cao với giun đũa, song gây một số tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương: rối loạn tâm thần, nói ngọng, động tác bất thường, nặng có thể tử vong nên nay không dùng.

### **1.7. Diethylcarbamazin (DEC)**

BD: Banocid, hetrazan, loxuran, notezin

Thuốc đặc hiệu điều trị giun chỉ.

#### **– Tác dụng**

- + Hiệu lực cao với giun chỉ (dạng trưởng thành và ấu trùng).
- + Diệt được ấu trùng giun chỉ ở da và máu.
- + Không tác dụng với ấu trùng ở các hạch nhỏ, ở thủy tinh dịch.

#### **– Cơ chế tác dụng**

- + Gây liệt cơ giun làm giun rời khỏi vị trí cư trú và bị tổng ra ngoài.
- + Làm thay đổi cấu trúc bề mặt của ấu trùng, làm lộ bề mặt phôi, tạo điều kiện thuận lợi cho hệ thống đề kháng của cơ thể vật chủ tiêu diệt.

#### **– Dược động học**

+ Hấp thu nhanh qua niêm mạc tiêu hoá. Phân phối đều ở mọi tổ chức kể cả thủy tinh dịch.

+ Thải chủ yếu qua thận,  $t_{1/2}$  phụ thuộc vào pH nước tiểu: nếu pH nước tiểu acid  $t_{1/2}$  là 2 - 3 giờ, pH nước tiểu base  $t_{1/2}$  là 10 - 12 giờ, do đó cần giảm liều ở người suy thận và có nước tiểu base.

#### **– Tác dụng không mong muốn**

- + Phản ứng do thuốc: gây nhức đầu, chán ăn, mệt mỏi, đau khớp, nôn, chóng mặt.
- + Phản ứng do protein lạ được giải phóng ra khi ký sinh trùng chết: gây sốt, mệt mỏi, đau đầu, ho, đau ngực, đau cơ - khớp, rối loạn tiêu hoá, tăng bạch cầu ưa acid, protein niệu...

– **Áp dụng điều trị**

+ **Chỉ định**

Nhiễm giun chỉ bạch huyết, giun chỉ Loa loa

Bệnh ấu trùng giun chỉ *Onchocerca* (khi không có Ivermectin)

+ **Chống chỉ định** : bệnh cấp tính, sốt, có thai, cho con bú, trẻ < 24 tháng, dị ứng với thuốc, người > 70 tuổi, bệnh hen, suy tim, bệnh gan, thận mạn.

+ **Cách dùng và liều lượng** : uống sau bữa ăn.

Thuốc diệt nhanh ấu trùng. Với giun trưởng thành tác dụng chậm hơn. Thuốc có hiệu lực cao đối với *Loa loa* trưởng thành. Mức độ diệt *Wuchereria bancrofti* và *Brugia malayi* trưởng thành chưa được biết rõ.

Có thể dùng thuốc kháng histamin trong 4 - 5 ngày đầu để giảm các phản ứng dị ứng. Nếu các phản ứng nặng xảy ra, cần tiêm corticosteroid và giảm liều tạm thời.

Phải xét nghiệm ấu trùng trong máu trong nhiều tuần sau khi kết thúc đợt điều trị. Có thể tiến hành đợt điều trị tiếp, sau 3 - 4 tuần. Việc chữa bệnh có thể đòi hỏi nhiều đợt điều trị liên tiếp, kéo dài trên 1 - 2 năm.

Các liều dùng sau đây được tính theo diethylcarbamazin base:

• Điều trị nhiễm *Loa loa* ở người lớn:

Ngày thứ nhất: 1 mg/kg, 1 lần duy nhất.

Ngày thứ hai: 2 mg/kg, 1 lần duy nhất.

Ngày thứ ba: 4 mg/kg, 1 lần duy nhất.

Ngày thứ 4 - 18: 2 - 3 mg/kg, 3 lần mỗi ngày.

• Phòng bệnh cho người lớn: 300 mg / tuần một lần cho đến khi không còn tiếp xúc với môi trường có thể nhiễm giun.

• Điều trị nhiễm *Wuchereria bancrofti*:

Điều trị cá nhân: ngày 6 mg/kg, liên tiếp 12 ngày chia nhiều lần trong ngày, uống sau bữa ăn.

Điều trị cho cộng đồng: 6 mg/kg liều duy nhất, mỗi tuần hoặc mỗi tháng hoặc một năm 1 lần

• Điều trị nhiễm *Brugia malayi* và *Brugia timori*:

Điều trị cá nhân: 3 - 6 mg/kg/ngày, dùng liên tiếp 6 - 12 ngày, chia nhiều lần trong ngày, uống sau bữa ăn.

Điều trị cho cộng đồng: uống 3 - 6 mg/kg, mỗi tuần hoặc mỗi tháng uống 1 lần

• Điều trị nhiễm *Onchocerca volvulus* ở người lớn:

Ngày 1: 0,5 mg/kg.

Ngày 2: 0,5 mg/kg/lần, ngày 2 lần.

Ngày 3: 1 mg/kg/lần, ngày 2 lần.

Ngày 4 - 9: 4 - 5 mg/kg, chia làm 2 lần trong ngày.

• Điều trị nhiễm *Onchocerca* *volvulus* ở trẻ em:

Khởi đầu: 1 mg/kg/ngày, dùng 2 ngày liền. Sau tăng tới 2mg/kg/ngày rồi tới 4 mg/kg/ngày, tùy theo khả năng dung nạp thuốc và tác dụng phụ phải thuyên giảm mới dùng tiếp liều sau. Thường phải trong vòng 7 - 14 ngày mới đạt tới liều 4 mg/kg/ngày. Sau đó phải dùng tiếp trong 2 tuần nữa. Ở cả người lớn và trẻ em, cho phối hợp suramin trong 5 tuần để diệt giun trưởng thành.

Viên nén: 50mg, 100mg

Siro hay dung dịch uống: 10mg/ml, 24mg/ml

Thường dùng diethylcarbamazin citrat 100mg tương đương 51 mg diethylcarbamazin base.

+ Phòng bệnh: chống muỗi đốt, điều trị cho toàn dân vùng có tỷ lệ ấu trùng giun chỉ trong bạch huyết > 1% trở lên và điều trị cho những ca bệnh rải rác.

## 1.8. Ivermectin

### – Tác dụng

+ Tác dụng trên nhiều loại giun tròn (giun đũa, kim, lươn, tóc, móc, chỉ). Không tác dụng trên sán lá gan và sán dây.

+ Được chọn là thuốc điều trị giun chỉ *Onchocerca volvulus* và là thuốc diệt ấu trùng giun chỉ rất mạnh. Không tác dụng trên giun chỉ trưởng thành

+ Tác dụng kéo dài 12 tháng. Thuốc làm ấu trùng ở tử cung giun chỉ trưởng thành bị thoái hóa và tiêu đi sau 1 tháng dùng thuốc, tác dụng này kéo dài giúp ngăn chặn lây lan bệnh.

### – Cơ chế tác dụng

+ Thuốc trực tiếp làm bất động và thải trừ ấu trùng qua đường bạch huyết.

+ Tăng cường giải phóng GABA ở sau sinap của khớp thần kinh cơ làm cho giun bị liệt.

– **Dược động học:** hấp thu nhanh qua tiêu hoá, phân phối vào nhiều tổ chức. Thải qua phân,  $t_{1/2}$  là 12 giờ.

– **Tác dụng không mong muốn** : là do phản ứng của cơ thể đối với ấu trùng bị chết, xảy ra trong 3 ngày đầu điều trị và phụ thuộc vào mật độ ấu trùng trong da.

### – Áp dụng điều trị

+ **Chỉ định:** thuốc lựa chọn dùng điều trị bệnh giun chỉ *Onchocerca*. (mặc dù thuốc có tác dụng với nhiều loại giun)

+ **Chống chỉ định:** mẫn cảm, tổn thương ở hàng rào máu não, phụ nữ có thai, trẻ < 5 tuổi.

+ **Cách dùng và liều lượng:** uống trước ăn sáng; viên nén 6mg

Điều trị ấu trùng giun chỉ *Onchocerca* người lớn và trẻ > 5 tuổi uống 1 liều duy nhất 0,15mg/kg, sau 1 năm dùng lặp lại.

Nhiễm giun chỉ *Onchocerca*, liều theo cân nặng:  
15 – 25kg uống liều duy nhất 3mg.

20 – 44kg uống liều duy nhất 6mg

45 – 64kg uống liều duy nhất 9mg

65 – 84kg uống liều duy nhất 12mg

≥ 84kg uống liều duy nhất 0,15mg/kg

## 2. Thuốc chống sán

### 2.1. Niclosamid

BD : Cestocida, yomesan, tredemine, niclocide

– **Tác dụng:** sán bò, sán lợn, sán cá, sán dây ruột (sán lùn - *Hymenolepis nana*).  
*Không tác dụng trên ấu trùng sán lợn.*

– **Cơ chế tác dụng** : chưa được biết rõ, song có nhiều giả thuyết cho rằng:

+ Thuốc có tác dụng tại chỗ, khi tiếp xúc với thuốc đầu sán bị “giết” ngay vì niclosamid ức chế sự oxy hóa.

+ Thuốc can thiệp vào sự chuyển hóa năng lượng của sán, do ức chế sự tạo ATP ở ty lạp thể.

+ Thuốc ức chế sự nhập glucose

+ Kết quả đầu sán và những đốt liên kề bị chết, sán bị tống ra ngoài theo phân thành các đoạn nhỏ hay cả con.

– **Dược động học:** thuốc hầu như không hấp thu qua tiêu hoá. Thẩm vào thân sán qua tổn thương mà niclosamid tạo ở vỏ sán làm sán bị diệt ngay ở ruột của vật chủ.

– **Tác dụng không mong muốn:** dung nạp tốt, ít gây tác dụng không mong muốn. Có thể gặp rối loạn tiêu hoá, đau đầu, hoa mắt, ban đỏ và ngứa...

– **Áp dụng điều trị**

+ **Chỉ định:** nhiễm sán bò, sán cá, sán lợn và sán lùn (dùng praziquantel khi nhiễm ấu trùng sán lợn)

+ **Cách dùng và liều lượng**

Viên thuốc nên nhai rồi nuốt với một ít nước sau bữa ăn sáng. Đối với trẻ nhỏ, nên nghiền viên thuốc ra, trộn với một ít nước rồi cho uống.

• Trường hợp nhiễm sán bò, sán cá, sán lợn:

Người lớn: 2 g vào buổi sáng.

Trẻ em 11 - 34 kg: 1 g vào buổi sáng.

Trẻ em trên 34 kg: 1,5 g vào buổi sáng.

• Trường hợp nhiễm *H. Nana* (sán dây ruột)

Người lớn: ngày 1 lần 2 g, trong 7 ngày liên tiếp.

Trẻ em 11 - 34 kg: ngày thứ nhất dùng 1 lần 1 g. Sau đó mỗi ngày dùng 1 lần 0,5 g, trong 6 ngày.

Trẻ em trên 34 kg: ngày thứ nhất dùng 1 lần 1,5 g. Sau đó mỗi ngày dùng 1 lần 1 g, trong 6 ngày.

Khi bị nhiễm sán, thường có rất nhiều niêm dịch ruột, nên lúc dùng thuốc, cần uống nhiều dịch quả chua để hoà loãng và loại bỏ niêm dịch, tạo điều kiện cho thuốc tiếp xúc nhiều hơn với sán. Viên nén: 500mg

– **Tương tác:** rượu làm tăng hấp thu thuốc qua tiêu hoá và gây độc, nên không uống rượu khi điều trị

## 2.2. Praziquantel

BD : Biltracid, cisticid, droncit, cesol

Thuốc tổng hợp được lựa chọn điều trị các bệnh sán lá, sán dây

### – Tác dụng

+ Hiệu quả cao với giai đoạn trưởng thành và ấu trùng của các loại sán lá (sán lá gan nhỏ, sán lá phổi, sán lá ruột) và sán dây (sán cá, sán chó, sán mèo, sán bò, sán lợn).

+ Không diệt được trứng sán, không phòng được bệnh nang sán.

### – Cơ chế tác dụng

+ Thuốc làm tăng tính thấm của màng tế bào sán với ion calci, làm mất calci nội bào của sán, sán bị co cứng nhanh chóng.

+ Khi tiếp xúc với thuốc, vỏ sán xuất hiện các mụn nước, sau đó vỡ tung ra và phân huỷ. Cuối cùng sán chết và bị tống ra ngoài.

– **Dược động học:** hấp thu nhanh khi uống, nồng độ trong dịch não tủy là 15 – 20% so với huyết tương,  $t_{1/2}$  là 1 – 1,5 giờ. Thải chủ yếu qua nước tiểu ở dạng đã chuyển hoá.

### – Tác dụng không mong muốn

+ Chóng mặt, đau đầu, choáng váng, buồn nôn, nôn, đau bụng, ngứa, mề đay, sốt nhẹ, đau cơ - khớp, tăng nhẹ enzym gan.

+ Các biểu hiện sốt nhẹ, ngứa, phát ban thường đi cùng với tăng bạch cầu ưa acid (do protein lạ giải phóng ra từ sán chết).

### – Áp dụng điều trị

+ Chỉ định

Nhiễm các loại sán gây bệnh ở người: sán máng, sán lá gan nhỏ, sán lá phổi, sán dây...

Bệnh do ấu trùng sán lợn (bệnh sán gạo) ở não.

+ Chống chỉ định

Bệnh gạo sán trong mắt, tủy sống

Thận trọng ở người suy gan, phụ nữ có thai, cho con bú

Không được lái xe, điều khiển máy khi dùng thuốc vì gây chóng mặt, choáng váng.

+ Cách dùng và liều lượng: tùy theo loại sán:

Nhiễm sán máng: người lớn và trẻ em > 4 tuổi uống 60mg/kg/ngày chia 3 lần cách 4 – 6 giờ.

Nhiễm sán lá gan nhỏ, sán lá phổi, sán lá ruột: người lớn và trẻ em uống 75mg/kg/ngày chia 3 lần, trong 1 – 2 ngày.

Nhiễm các sán lá khác (sán dây lợn, bò, chó) người lớn và trẻ em uống liều duy nhất 10mg/kg.

Nhiễm ấu trùng sán lợn ở não: uống 50mg/kg/ngày chia 3 lần trong 14 – 15 ngày ( có thể đến 21 ngày). Viên nén: 600mg

Thuốc uống sau ăn, nuốt nguyên viên, không nhai, do có vị khó chịu gây buồn nôn.

### 2.3. Metrifonate (bilarcil)

Thuốc tác dụng với nhiều loại giun, song nay chủ yếu dùng diệt sán máng *Schistosoma haematobium* - gây tổn thương ở bàng quang.

#### – Tác dụng

+ Diệt sán máng gây bệnh ở bàng quang cả giai đoạn trưởng thành và ấu trùng.

+ Không có hiệu lực với trứng sán, do đó trứng vẫn còn trong nước tiểu vài tháng sau khi sán trưởng thành đã bị diệt

– **Cơ chế tác dụng:** do chất chuyển hóa của thuốc có tác dụng kháng cholinesterase của sán máng (cholinesterase của người ít nhạy cảm)

– **Dược động học:** hấp thu nhanh qua niêm mạc tiêu hóa,  $t_{1/2}$  là 1,5 giờ. Phân phối vào nhiều tổ chức. Thải qua nước tiểu trong 24 – 48 giờ dạng chất chuyển hóa còn hoạt tính.

– **Tác dụng không mong muốn:** gây buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, co thắt thanh quản, đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, vã mồ hôi (do cường cholinergic nhẹ )

#### – Áp dụng điều trị

+ Chỉ định

Nhiễm sán máng gây tổn thương ở bàng quang

Phòng bệnh cho trẻ em ở những vùng có tỷ lệ bệnh cao

+ Chống chỉ định: phụ nữ có thai, không dùng thuốc giãn cơ trong 48 giờ sau khi uống metrifonate (thuốc hiệp đồng với tác dụng giãn cơ của succinylcholin)

+ Cách dùng và liều lượng: người lớn và trẻ em uống một liều đơn độc 10mg /lần, sau đó thỉnh thoảng nhắc lại sau 3 tháng, 6 tháng và 1 năm..

Viên nén: 100mg

### 2.4. Oxamniquin (mansil, vansil)

– Tác dụng với hầu hết các loại sán máng *Schistosoma*. *mansoni* gây tổn thương ruột, thuốc không diệt được ấu trùng.



– Dược động học: hấp thu dễ qua niêm mạc tiêu hoá, thức ăn làm chậm hấp thu. Chuyển hoá tạo sản phẩm mất hoạt tính và thải qua thận

– Tác dụng không mong muốn: liều điều trị dung nạp tốt, ít gây tác dụng không mong muốn.

– Áp dụng điều trị

+ Chỉ định: nhiễm sán máng (*S. mansoni*) ở giai đoạn cấp.

+ Chống chỉ định: phụ nữ có thai, người bị động kinh và rối loạn tâm thần

+ Cách dùng và liều lượng:

Người lớn uống liều duy nhất 15mg/kg /ngày /lần.

Trẻ em < 30kg uống 20mg/kg/ngày chia 2 lần cách 2 – 8 giờ

Dùng trong 1 - 3 ngày, uống sau ăn.

Viên nang: 250mg, Siro 250mg/5ml

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng, chỉ định, chống chỉ định và liều lượng của thuốc diệt giun?
2. Trình bày tác dụng, chỉ định, chống chỉ định và liều lượng của thuốc diệt sán?

# THUỐC CHỐNG AMÍP (Sinh viên tự nghiên cứu)

Mục tiêu:

1. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các thuốc diệt amíp trong lòng ruột.
2. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các thuốc diệt amíp ở mô.

## 1. Đại cương

– Amíp gây bệnh cho người thuộc loài *Entamoeba histolytica*. Chúng có thể gây bệnh ở ruột (ly amíp, viêm đại tràng mạn do amíp) hoặc ở các mô (áp xe gan, amíp ở phổi, não, da...)

– Người nhiễm amíp do ăn phải bào nang. Bào nang vào đường tiêu hoá qua thức

ăn, nước uống.... Trong cơ thể người amíp tồn tại 2 thể: thể hoạt động ăn hồng cầu và thể bào nang (thể kén). Thể bào nang (thể kén) là thể bảo vệ và phát tán amíp nên rất nguy hiểm vì dễ lan truyền bệnh (bào nang được thải ra theo phân và có thể sống nhiều ngày trong nước). Amíp ở thể bào nang khi gặp điều kiện thuận lợi sẽ chuyển sang thể hoạt động

– Thuốc điều trị amíp được chia ra gồm: thuốc diệt amíp ở mô và thuốc diệt amíp trong lòng ruột.

## **2. Thuốc diệt amíp ở mô (tác dụng với thể hoạt động ăn hồng cầu)**

**2.1. Emetin hydroclorid:** là alcaloid của cây Ipeca, song vì có nhiều độc tính, nên nay ít dùng.

### **2.2. Dehydroemetin (dametin, mebadin)**

Dẫn xuất tổng hợp của emetin, có tác dụng tương tự emetin nhưng ít độc hơn.

- **Tác dụng:** diệt amíp ở trong các mô, ít tác dụng trên amíp ở ruột.
- **Cơ chế:** ức chế không hồi phục sự tổng hợp protein của amíp
- **Dược động học:** hấp thu kém qua niêm mạc tiêu hóa, uống gây kích ứng mạnh niêm mạc, tiêm tĩnh mạch độc với tim. Sau tiêm bắp sâu, thuốc phân bố vào nhiều mô, đặc biệt là gan và phổi. Thải nhanh qua nước tiểu.  $T_{1/2}$  là 2 ngày ( $t_{1/2}$  của emetin là 5 ngày)
- **Tác dụng không mong muốn:** tương tự emetin nhưng nhẹ hơn
  - + Tại vùng tiêm thường bị đau, dễ tạo thành áp xe vô khuẩn, ban kiểu eczema (tiêm vào dưới da).
  - + Mệt mỏi, đau cơ (chân, tay và cổ)
  - + Hạ huyết áp, đau vùng trước tim, nhịp tim nhanh và loạn nhịp
  - + Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.
- **Chỉ định:** ly amíp nặng hay áp xe gan do amíp (chỉ dùng khi người bệnh có chống chỉ định với các thuốc khác và phải được theo dõi chặt).
- **Chống chỉ định:** phụ nữ có thai, bệnh thần kinh, bệnh thận, thể trạng yếu, trẻ em
- **Cách dùng và liều lượng**
  - + Người lớn:  
Tiêm bắp sâu 1mg/kg/ngày, tối đa  $\leq 60$ mg/ngày, trong 4 – 6 ngày (giảm 50% liều ở người cao tuổi và người bệnh nặng). Nếu dùng 2 đợt phải cách nhau  $\geq 6$  tuần.  
Điều trị áp xe gan phải phối hợp với cloroquin (dùng cùng hay tiếp theo sau đó)
  - + Trẻ em: 1mg/kg/ngày, không quá 5 ngày
  - Ống 1ml = 30mg, 2ml = 60mg (3%), 2ml = 20mg (1%)
  - Không tiêm tĩnh mạch vì gây độc cho tim

### **2.3. Dẫn xuất 5 nitro - imidazol**

– **Tác dụng**

+ Hiệu quả cao với nhiễm amíp ngoài ruột (amíp ở gan, não, phổi, lách) và amíp ở thành ruột.

+ Tác dụng mạnh với thể hoạt động ăn hồng cầu, ít tác dụng hơn với thể kén.

+ Thuốc còn được dùng điều trị bệnh do Trichomonas, Giardia lamblia và nhiều vi khuẩn kỵ khí.

– **Cơ chế tác dụng** : xem bài thuốc kháng sinh

– **Dược động học**: hấp thu nhanh và hoàn toàn qua tiêu hoá, gắn ít vào protein huyết tương, khuếch tán tốt vào các mô và dịch cơ thể. Nồng độ cao trong nước bọt, dịch não tủy, sữa mẹ. Thải > 90% liều qua thận ở dạng chuyển hoá

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Buồn nôn, khô miệng, vị kim loại ở lưỡi, đau thượng vị, chóng mặt, buồn ngủ.

+ Dùng kéo dài ở liều cao gây cơn động kinh, rối loạn tâm thần, viêm tụy, viêm đa dây thần kinh.

– **Chỉ định**

+ Ly amíp cấp ở ruột

+ Áp xe gan amip, amíp trong mô.

+ Bệnh do Trichomonas ở tiết niệu - sinh dục

+ Bệnh do Giardia lamblia

+ Nhiễm khuẩn kỵ khí (chỉ định chính)

– **Chống chỉ định**: phụ nữ có thai (3 tháng đầu), cho con bú, quá mẫn với thuốc

– **Chế phẩm và liều lượng** : xem bài thuốc kháng sinh

### 3. Thuốc diệt amíp trong lòng ruột

Các thuốc này tập trung ở trong lòng ruột, có tác dụng với thể minuta (sống hoạt sinh trong lòng ruột) và thể bào nang (thể kén).

#### 3.1. Diloxanid (BD : Furamid )

– **Tác dụng**

+ Diệt trực tiếp amíp trong lòng ruột, được dùng điều trị bệnh amip ở ruột.

+ Có hiệu quả cao với thể kén, không diệt amip ở các tổ chức

– **Cơ chế tác dụng** : chưa rõ.

– **Dược động học** : thuốc hấp thu chậm qua tiêu hoá nên nồng độ trong ruột cao. Bị thủy phân ở ruột thành chất chuyển hoá, thải qua thận và phân.

– **Tác dụng không mong muốn**:

+ Rối loạn tiêu hóa : chướng bụng, chán ăn, nôn, tiêu chảy và co cứng bụng.

+ Nhức đầu, chóng mặt, nhìn đôi, ... (ít gặp)

– **Chỉ định**

+ Là thuốc được chọn để điều trị amíp thể bào nang (không có biểu hiện lâm sàng ở những vùng không có dịch lưu hành)

+ Phối hợp với metronidazol để diệt thể hoạt động ở trong lòng ruột (dùng sau một đợt điều trị bằng metronidazol).

– **Cách dùng và liều lượng** : tính theo microgam diloxanid furoat

+ Điều trị người mang kén amíp không triệu chứng: người lớn uống 500mg/lần, ngày 3 lần trong 10 ngày (cần sẽ kéo dài 20 ngày). Trẻ em 20mg/kg/ngày chia 3 lần x 10 ngày

+ Điều trị ly amíp cấp: dùng metronidazol trước, tiếp theo dùng dicloxadid liều như trên.

Viên nén chứa 500mg dicloxadid furoat

### **3.2. Iodoquinol (Yodoxin, moebequin)**

– Tác dụng diệt amíp trong lòng ruột nhưng không diệt amíp trong các tổ chức (chưa rõ cơ chế).

– 90% thuốc không hấp thu qua tiêu hoá. Phần thuốc vào tuần hoàn thải trong 11 – 14 giờ qua nước tiểu ở dạng chuyển hoá.

– Tác dụng không mong muốn:

+ Dùng liều cao, kéo dài gây phản ứng có hại trên thần kinh trung ương (đặc biệt là trẻ em).

+ Liều điều trị gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy, viêm dạ dày...

– Chỉ định: phối hợp với các thuốc để điều trị nhiễm amíp ở ruột (thể nhẹ và trung bình)

– Chống chỉ định: bệnh tuyến giáp, dị ứng với iod, phụ nữ có thai, trẻ < 2 tuổi

– Liều lượng: uống 600mg/lần (sau ăn ) ngày 3 lần, trong 10 - 20 ngày

Viên nén : 210 mg, 650mg

### **3.3. Các thuốc khác**

#### **3.3.1. Paromomycin sulfat (humatin)**

Là kháng sinh nhóm aminoglycosid, ít hấp thu qua tiêu hoá. Dùng điều trị amíp ruột nhẹ và trung bình.

Uống 20 – 25 mg/kg/ngày chia 3 lần trong 5 ngày (có thể tới 10 ngày)

Viên nang 0,25g

#### **3.3.2. Diphetarson (bemarsal)**

Là dẫn xuất arsen hữu cơ nay ít dùng

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng, chỉ định, chống chỉ định của các thuốc diệt amip ở mô?
2. Trình bày tác dụng, chỉ định, chống chỉ định của các thuốc diệt amip ở trong ruột?

## THUỐC SÁT KHUẨN – THUỐC TẨY UẾ (Sinh viên tự nghiên cứu)

Mục tiêu:

1. Trình bày khái niệm, đặc điểm và tiêu chuẩn của thuốc sát khuẩn và tẩy uế.
2. Trình bày cơ chế, tác dụng và ứng dụng của các thuốc.

### 1. Đại cương

#### – Định nghĩa

+ Thuốc sát khuẩn, thuốc khử trùng là thuốc có tác dụng ức chế sự phát triển của vi khuẩn cả invitro và invivo khi bôi trên bề mặt của mô sống trong những điều kiện thích hợp.

+ Thuốc tẩy uế, chất tẩy uế là chất có tác dụng diệt khuẩn trên dụng cụ, đồ đạc, môi trường.

#### – Đặc điểm

- + Các thuốc này ít hoặc không có độc tính đặc hiệu.
- + Tác dụng kháng khuẩn phụ thuộc vào nồng độ và thời gian tiếp xúc.
  - Nồng độ rất thấp có thể kích thích vi khuẩn phát triển.
  - Nồng độ cao có thể ức chế vi khuẩn phát triển.
  - Nồng độ rất cao thì diệt khuẩn
- + Ngoài dùng thuốc, để vô khuẩn có thể dùng các phương pháp :
  - Nhiệt độ
  - Với dung dịch không chịu nhiệt thì chiếu tia cực tím, chiếu tia  $\gamma$  hoặc tiệt trùng lạnh.

– **Tiêu chuẩn của thuốc sát khuẩn lý tưởng**

- + Tác dụng ở nồng độ loãng.
- + Không độc với mô và không làm hỏng dụng cụ.
- + Ổn định.
- + Không làm mất màu hoặc không nhuộm màu.
- + Không mùi.
- + Tác dụng nhanh, ngay cả khi có mặt protein lạ, dịch rỉ viêm.
- + Rẻ tiền

– **Phân loại dựa theo cơ chế tác dụng**

- + Oxy hoá :  $H_2O_2$ , ozon, phức hợp có clor,  $KMnO_4$
- + Alkyl hoá : ethylenoxyd, formaldehyd, glutaraldehyd.
- + Làm biến chất protein : cồn, phức hợp phenol, iod, kim loại nặng.
- + Chất diện hoạt : các phức hợp amino bậc 4.
- + Ion hoá cation : chất nhuộm
- + Chất gây tổn thương màng : clorhexidin.

## 2. Các thuốc sát khuẩn thông thường

### 2.1. Cồn

- Thường dùng cồn ethylic và isopropyl 60 - 70%, tác dụng giảm khi độ cồn < 60% và > 90%.
- Cơ chế tác dụng : gây biến chất protein
- Tác dụng: diệt khuẩn, nấm gây bệnh và virus. Không tác dụng trên bào tử.

### 2.2. Nhóm Halogen

#### 2.2.1. Iod

- Cơ chế : làm kết tủa protein và oxy hoá các enzym chủ yếu.
- Diệt khuẩn nhanh trên nhiều vi khuẩn, virus và nấm gây bệnh. Dung dịch 1/20.000 diệt vi khuẩn trong 1 phút, diệt bào tử trong 15 phút và ít độc với mô.

- Chế phẩm: Iod được dùng như thuốc sát khuẩn và tẩy uế.
  - + Cồn Iod gồm: iod 2% + kali iodid 2,4% (để iod dễ tan) + cồn 44 - 50%..
 Nhược điểm là kích thích da, sốt và nhuộm màu da.
  - + Providon – iod: là “chất dẫn iod”, điều chế bằng cách tạo phức iod với polyvinyl pyrolidon. Iod sẽ được giải phóng từ từ. Hiện nay dùng nhiều vì vững bền hơn cồn iod ở nhiệt độ môi trường, ít kích thích mô, ít ăn mòn kim loại. Tuy nhiên, với vết thương mở, do độc với nguyên bào sợi, nên làm chậm lành vết thương. Chế phẩm : Betadin, Povidin.

### 2.2.2. Clor

- Clo nguyên tố phản ứng với nước tạo thành acid hypoclorơ (HOCl).
- Cơ chế tác dụng : còn nhiều giả thuyết:
  - + Có thể do HOCl giải phóng oxy mới sinh để oxy hoá các thành phần chủ yếu của nguyên sinh chất.
  - + Hoặc Cl kết hợp với protein của màng tế bào để tạo thành phức hợp N - Cl làm gián đoạn chuyển hoá màng tế bào.
  - + Hoặc thuốc oxy hoá nhóm - SH của một số enzym và làm bất hoạt không hồi phục.
- Tác dụng
  - + Diệt nhiều chủng vi khuẩn trừ trực khuẩn lao. Tác dụng tốt ở pH trung tính hoặc acid nhẹ (tối ưu là 5).
  - + Hiện nay, clor không được dùng như 1 thuốc sát khuẩn, vì gây kích ứng và bị mất hoạt tính do dễ kết hợp với các chất hữu cơ. Clor được dùng làm thuốc tẩy uế và khử trùng nước.
- Chế phẩm
  - + Cloramin: tác dụng kéo dài, ít kích ứng mô song tác dụng yếu.
  - Hay dùng cloramin T dung dịch 1- 2% tẩy rửa vết thương.
  - Halazon: Cho 4mg vào 1 lít nước để sát khuẩn, uống được sau 30 phút. Viên 4mg.

### 2.3. Các chất oxy hoá

Hay dùng hydro peroxyd ( $H_2O_2$  - nước oxy già) và thuốc tím  $KMnO_4$ . Do có tác dụng oxy hoá, tạo gốc tự do, nên 2 thuốc làm tổn hại màng tế bào, ADN và một số thành phần chủ yếu khác của tế bào vi khuẩn.

Nước oxy già 3 - 6% có tác dụng diệt khuẩn và virus, nồng độ cao (10 - 25%) diệt được bào tử. Khi tiếp xúc với mô, giải phóng oxy phân tử. Thuốc không thấm vào mô nên chỉ dùng để súc miệng, rửa các vết thương. Catalase làm bất hoạt thuốc.

Nước oxy già độc với nguyên bào sợi, làm vết thương chậm liền sẹo. Không dùng rửa vết thương sâu, có rách nát vì có thể tạo hơi ở dưới da.

Thuốc tím : ở nồng độ 1: 10.000 tác dụng diệt nhiều loại vi khuẩn trong 1 giờ,

nồng độ cao hơn dễ kích ứng da. Dùng rửa vết thương ngoài da có rỉ nước.

## **2.4. Các kim loại nặng**

### **2.4.1. Thủy ngân**

– Cơ chế tác dụng:  $Hg^{++}$  làm tủa protein và ức chế các enzym mang gốc - SH. Vi khuẩn bị ức chế bởi  $Hg^{++}$  có thể hoạt động trở lại khi tiếp xúc với các phức hợp có nhóm - SH. Thủy ngân vô cơ tác dụng kìm khuẩn tốt hơn thủy ngân hữu cơ

– Chế phẩm: thuốc đỏ (mercurochrom) dung dịch 2% chỉ dùng bôi ngoài da. Không bôi diện rộng ở vùng đã mất da. Không uống vì độc cho ống thận. Thận trọng khi dùng cho trẻ sơ sinh.

### **2.4.2. Bạc**

– Tác dụng và cơ chế: ion bạc kết tủa protein và ngăn cản các hoạt động chuyển hoá cơ bản của tế bào vi khuẩn. Các dung dịch muối bạc vô cơ, có tác dụng sát khuẩn.

– Chế phẩm

+ Bạc nitrat dung dịch 1% nhỏ mắt cho trẻ mới đẻ, chống bệnh lậu cầu gây viêm mắt, nay thay bằng pomat kháng sinh.

+ Bạc sulfadiazin 1% dạng kem bôi chữa bỏng, làm giải phóng từ từ bạc và sulfadiazin, diệt khuẩn tốt và làm giảm đau. Bôi diện rộng và kéo dài có thể làm giảm bạch cầu.

+ Chế phẩm bạc dưới dạng keo (collargol, protargol, argyrol) kìm khuẩn tốt, ít gây tổn thương mô.

Chú ý : Các chế phẩm dùng lâu đều gây nhiễm bạc.

## **2.5. Xà phòng**

– Là chất điện hoạt loại anion, thường là muối Na và K của một số acid béo, khi tan trong nước là base mạnh ( $pH = 8 - 10$ ), dễ kích ứng da ( $pH$  của da là 5,5 – 6,5).

– Tác dụng: loại bỏ trên bề mặt da các chất bẩn, chất xuất tiết, biểu mô tróc vảy và mọi vi khuẩn chứa trong đó. Để làm tăng tác dụng sát khuẩn của xà phòng, một số chất diệt khuẩn được cho thêm vào như hexaclorophan, phenol, carbanilid.

## **2.6. Hợp chất chứa phenol**

Phenol được dùng từ 1867 để diệt khuẩn. Do làm biến chất protein và kích ứng da nên độc. Vì vậy, chỉ dùng để tẩy uế. Chất thay thế hiện nay dùng gồm:

– **Hexaclorophen**

Là chất kìm khuẩn mạnh. Xà phòng và chất tẩy uế có chứa 3% hexaclorophen có tác dụng kìm khuẩn mạnh và bền, vì giữ lại ở lớp sừng của da. Dùng nhiều lần có thể bị nhiễm độc nhất là trẻ nhỏ.



### – *Carbanilid và Salicylanilid*

Dùng thay hexaclorophen trong “xà phòng sát khuẩn”. Dùng thường xuyên xà phòng có thể làm giảm mùi cơ thể do ngăn sự phân huỷ của vi khuẩn với các chất hữu cơ trong mồ hôi.

### – *Clohexidin*

+ Tác dụng làm vỡ màng bào tương của vi khuẩn, đặc biệt là chủng gram  $\oplus$ . Dùng trong “xà phòng sát khuẩn”, nước súc miệng. Dung dịch 4% dùng rửa vết thương.

+ Thuốc có thể giữ lại lâu ở da nên tác dụng kìm khuẩn kéo dài.

+ Ít độc vì không kích ứng và không hấp thu qua da và niêm mạc lành.

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng và ứng dụng của các thuốc sát khuẩn và tẩy uế?
2. Kể ra những thuốc sát khuẩn và tẩy uế hiện nay trong y học và trong sinh hoạt.

# THUỐC TRỢ TIM

Mục tiêu:

1. Trình bày đặc điểm, nguồn gốc và thành phần của glycosid trợ tim.
2. Trình bày tác dụng và cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng lâm sàng của thuốc trợ tim loại glycosid.
3. Trình bày cơ chế tác dụng, tác dụng và áp dụng lâm sàng của thuốc trợ tim không phải glycosid.

Thuốc trợ tim là thuốc có tác dụng làm tăng lực co bóp của cơ tim, được dùng trong các trường hợp suy tim. Các thuốc chia làm hai nhóm.

– Thuốc loại glycosid, chỉ định trong suy tim mạn tính.

– Thuốc không phải glycosid, dùng trong suy tim cấp tính.

## 1. Thuốc loại glycosid ( glycosid trợ tim )

### – *Đặc điểm chung*

+ Có nguồn gốc từ thực vật

- + Cấu trúc hoá học gần giống nhau (đều có nhân steroid)
- + Làm tăng lực co bóp của tim theo cùng một cơ chế

– **Nguồn gốc**

- + Cây Dương địa hoàng (digitalis):

Dương địa hoàng tím (digitalis purpurea)

Dương địa hoàng lông (digitalis lanata Ehrh)...

Từ các cây này chiết xuất được **digitoxin** và **digoxin**.

- + Cây Sừng trâu (strophanthus):

Strophanthus. Gratus

Strophanthus. kombe....

Từ các cây này đã chiết xuất được **uabain**.

- + Cây Hành biển: scilla maritima đã chiết xuất được scilaren A và B.

- + Cỏ Phúc thọ, cây Trúc đào...

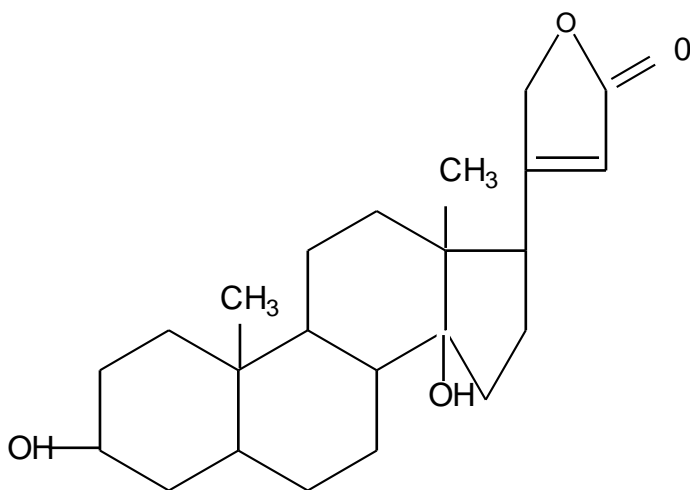
– **Hoạt chất:** trong các cây trên đều có glycosid, khi bị thủy phân các glycosid cho hai phần:

- + Phần đường (ose) không có tác dụng dược lý.
- + Phần không đường (genin hay aglycon) có tác dụng chống suy tim.

Cấu trúc hoá học của genin gồm một khung **cyclopentanoperhydrophenantren** ở C<sub>17</sub> gắn với một vòng lacton không bão hoà 5 hoặc 6 cạnh. Chức lacton này quyết định tác dụng sinh lý của genin.

<b>Tên chung</b>	<b>Genin</b>	<b>Phần đường</b>	<b>Biệt dược</b>
<b><u>Digitoxin (digitalin)</u></b>	Digitoxigenin	3 digitoxose	Digitalin
Acetyl digitoxin	Digitoxigenin	3 digitoxose + phần acetic	Acelanid
<b><u>Digoxin</u></b>	Digoxigenin	3 digitoxose	Digoxin
Lanataglycosid C	Digoxigenin	3 digitoxose + 1 glucose	Xedilanid
<b><u>G strophantosid</u></b>	Uabaigenin	Ramnose	Uabain
Scilaren A	Scilarenin	1 ramnose + glucose	Xilaren

**Bảng thành phần các glycosid trợ tim chính**



digitoxigenin

## 1.1 Digitoxin

TK : Digitalin

BD : Cardigin, Cardioxin...

Chiết xuất từ cây dương địa hoàng tía (*Digitalis purpurea*). Cây mọc hoang ở nơi khô ráo. Thu hái lá vào năm thứ 2 khi cây sắp có hoa.

### 1.1.1. Dược động học

#### – Hấp thu

+ Glycosid hấp thu qua niêm mạc tiêu hoá (dạ dày, tá tràng, ruột non) bằng khuếch tán thụ động. Nhóm – OH của genin (cực ưa nước) làm hạn chế độ tan của thuốc trong lipid. Genin của digitoxin chỉ có một nhóm – OH tự do, nên dễ tan trong lipid, được hấp thu tốt, cụ thể: sau uống liều điều trị 5 phút thuốc bắt đầu hấp thu, tối đa sau 1 giờ và kết thúc sau 2 giờ.

+ Tiêm tĩnh mạch, sau 2 giờ xuất hiện tác dụng nên không dùng được trong cấp cứu.

#### – Phân phối

+ Digitoxin gắn 90% vào protein huyết tương, song không bền và dễ giải phóng ra dạng tự do.

+ Gắn nhiều vào các mô, đặc biệt là tim, gan, phổi, thận (cơ quan được tưới nhiều máu). Với cơ tim thuốc gắn bền vững bằng liên kết cộng hoá trị, gây tích lũy. Khi nồng độ kali máu cao, thuốc giảm gắn vào tim và ngược lại khi kali máu giảm thuốc gắn nhiều vào tim, dễ gây độc. Thuốc thấm qua được rau thai.

– **Chuyển hoá:** digitoxin chuyển hoá hoàn toàn ở gan bằng các phản ứng: thủy phân, hydroxy hoá, epime hoá và liên hợp với các acid glucuronic, sulfuric.

– **Thải trừ:** thuốc thải trừ qua thận và gan, có một phần được tái hấp thu khi thải trừ, gây tích lũy thuốc trong cơ thể.  $t_{1/2}$  bán thải là **110 giờ** và lưu lại trong cơ thể 2 – 4 tuần.

### 1.1.2. Tác dụng

#### 1.1.2.1. Tác dụng trên tim (là tác dụng chủ yếu)

Thuốc làm tim đập mạnh – đập chậm – đập đều. Cơ chế tác dụng trên tim được giải thích như sau:

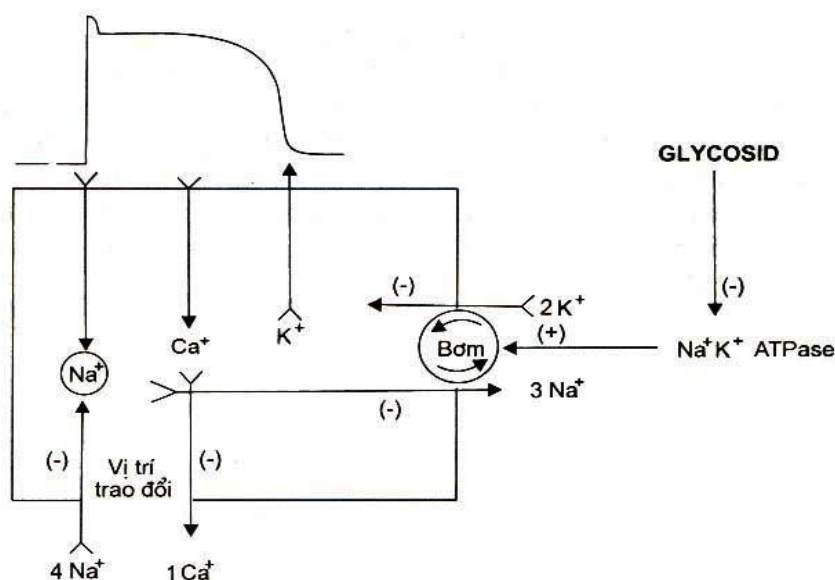
– Thuốc ức chế ATPase màng, là enzym cung cấp năng lượng cho “bơm  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ” của mọi tế bào. “Bơm” này có tác dụng đẩy 3 ion  $\text{Na}^+$  ra và trao đổi với 2 ion  $\text{K}^+$  vào trong tế bào. Trên người, ATPase của cơ tim là nhạy cảm nhất với thuốc, nên với liều điều trị thuốc tác dụng sớm nhất là trên tim.

Khi ATPase màng tế bào cơ tim bị ức chế  $\rightarrow$  tăng nồng độ  $\text{Na}^+$  trong tế bào, gây cản trở sự trao đổi  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$  ở hệ thống trao đổi ( bình thường, khi hoạt động hệ thống này sẽ đẩy 1  $\text{Ca}^{++}$  ra và nhập 4  $\text{Na}^+$  vào tế bào).

Kết quả, nồng độ  $\text{Ca}^{++}$  trong tế bào cơ tim tăng cao, gây *tăng lực co bóp* của cơ tim, vì  $\text{Ca}^{++}$  có vai trò hoạt hoá myosin - ATPase để cung cấp năng lượng cho sự co cơ tim (các sợi actin trượt trên sợi myosin). Đây là cơ chế làm tim đập mạnh của thuốc.

– Tiếp theo cơ tim, ATPase của tế bào nhận cảm áp lực ở cung động mạch chủ và xoang động mạch cảnh bị ức chế, gây kích thích trung tâm phó giao cảm và giảm trương lực giao cảm. Do đó, làm *tim đập chậm* và giảm dẫn truyền nhĩ thất. Đây là cơ chế làm tim đập chậm của thuốc.

– Do làm giảm dẫn truyền nội tại và tăng tính trơ có chu kỳ của cơ tim nên khi bị loạn nhịp, thuốc có thể làm *nhịp đập đều* trở lại.



*Tác dụng của digitalis trên các luồng ion*

#### 1.1.2.2. Các tác dụng khác

– Trên thận: làm tăng thải muối và nước nên làm giảm phù do suy tim.

- Trên cơ trơn: liều độc làm tăng co bóp cơ trơn dạ dày, ruột gây nôn, đi lỏng. Co thắt cơ trơn khí quản và tử cung có thể gây sảy thai.
- Trên thần kinh: kích thích trực tiếp trung tâm nôn ở sán não thất 4

### **1.1.3. Nhiễm độc**

- Thường gặp khi dùng đường truyền tĩnh mạch, với triệu chứng:
  - + Bắt đầu nhịp tim đập chậm dần, rời rạc, PQ dài trên 0,2 giây, có ngoại tâm thu (một dạng), ST hạ thấp và chệch.
  - + Sau đó dẫn truyền nhĩ thất bị nghẽn và nặng hơn là nhĩ thất phân ly hoàn toàn, có thể thấy ngoại tâm thu đa dạng, rồi nhịp thất nhanh, rung thất và ngừng tim.
- Vì vậy, trong lâm sàng nên ngừng thuốc khi thấy một trong các biểu hiện:
  - + Nhịp dưới 60 lần/phút
  - + Nghẽn nhĩ thất từ độ 2 trở lên
  - + Hai ngoại tâm thu khác nhau trên một đạo trình
- Điều trị: dùng kali để ức chế gắn thuốc vào cơ tim, EDTA để tăng thải thuốc và thuốc chữa triệu chứng loạn nhịp (diphenylhydantoin, phong tỏa  $\beta$ ...):
  - + KCL uống 20 – 60mEq/lần/ngày. Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch 20 – 60 mEq/l trong 2 – 3 giờ đầu. Không dùng khi có suy thận.
  - + Diphenylhydantoin tiêm tĩnh mạch 125 - 250mg trong 1 - 3 phút (tăng ngưỡng kích thích của tim). Nếu có nhịp chậm tiêm atropin tĩnh mạch 0,5 - 1mg.
  - + Phong tỏa  $\beta$  tiêm tĩnh mạch dưới kiểm tra của điện tim, không quá 1mg/1 phút
  - + EDTA natri (acid etylen diamin tetra acetic natri) 3g hoà trong 250 ml dung dịch glucose đẳng trương truyền tĩnh mạch trong 30 phút để giải  $\text{Ca}^{++}$

Ống 10ml dung dịch 5% hoặc ống: 1g

### **1.1.4. Áp dụng lâm sàng**

- **Chỉ định**
  - + Giãn tâm thất
  - + Nhịp nhanh và loạn
  - + Suy tim do tổn thương van tim
- **Chống chỉ định**
  - + Nhịp chậm
  - + Nhịp nhanh tâm thất, rung thất
  - + Viêm cơ tim cấp (bạch hầu, thương hàn...)
  - + Nghẽn nhĩ thất
- **Tương tác**
  - + Không dùng cùng uabain
  - + Dùng cùng các thuốc sau có thể gây chết đột ngột hoặc tăng độc tính của digitalis: calci (nhất là khi tiêm tĩnh mạch), quinidin, thuốc kích thích adrenergic,

reserpin...

#### **1.1.5. Cách dùng và liều lượng**

Do thuốc tích lũy nên phải dùng liều giảm dần và ngắt quãng

– Người lớn: liều tấn công uống 0,2 - 0,3mg/ngày chia 2 – 3 lần, liều duy trì uống 0,05 - 0,1mg/ngày (1 lần). Liều tiêm tĩnh mạch giống liều uống

– Trẻ em: kinh nghiệm lâm sàng là hạn chế dùng digitoxin cho trẻ, thường khuyên dùng digoxin.

Viên bao hoặc viên nang: 0,05mg, 0,1mg

Ống 1ml = 0,25mg; 0,1mg

### **1.2. Digoxin**

TK : Digitalis lanata

BD: Allocor, lanicor, lanoxin

Chiết xuất từ cây Dương địa hoàng lông (D. lanata). Có 3 lanata glycosid: A, B và C. Nay dùng lanata glycosid C ( *digoxin* )

#### **– Dược động học**

+ Do có 2 nhóm – OH tự do trong công thức, nên hấp thu qua niêm mạc tiêu hoá kém digitoxin ( 70%). Sau tiêm tĩnh mạch 20 phút đã có tác dụng nên có thể dùng trong cấp cứu.

+ Với cơ tim digoxin cũng gắn bền vững bằng liên kết cộng hoá trị.

+ Chuyển hoá 5% qua gan

+ Thải trừ nhanh qua thận và gan, t/2 bán thải là 33 giờ và lưu lại trong cơ thể 1 tuần.

– **Tác dụng và cơ chế tác dụng:** tương tự digitalis purpurea (digitoxin)

– **Độc tính:** ít hơn digitoxin, song nếu gặp cũng có biểu hiện tương tự.

– **Chỉ định và chống chỉ định:** tương tự digitalis purpurea (digitoxin)

#### **– Cách dùng và liều lượng**

+ Người lớn: liều tấn công uống 0,5 - 1mg/ngày hoặc tiêm tĩnh mạch 0,5 - 1mg/ngày chia 2 lần. Liều duy trì uống 0,25 – 0,5mg/ngày hoặc tiêm tĩnh mạch liều tương tự, hoặc tuần tiêm 3 ngày mỗi ngày 1/2 ống.

+ Trẻ em: không dùng viên nén digoxin cho trẻ dưới 5 tuổi. Thường dùng đường tiêm tĩnh mạch liều tùy theo tuổi

Sơ sinh: liều đầu tiên 20mcg, sau đó 7mcg/kg/ngày.

6 tháng đến 2 tuổi: liều đầu tiên 30mcg/kg, sau đó 10 – 20mcg/kg/ngày.

Trên 2 tuổi: liều đầu tiên 15mcg/kg, duy trì 7mcg/kg.

Viên nén: 125mcg, 250mcg, 500mcg

Dung dịch uống cho trẻ 0,05mg/1ml, đóng lọ 60ml

Ống 1ml = 0,1mg (người lớn), 1ml = 0,05mg (trẻ em)

### 1.3. Uabain

TK: G strphantin

BD: Cardibain, ouabain

Chiết xuất từ hạt cây sừng trâu (*strophanthus grathus*), có genin là strophantidin.

#### – **Dược động học**

+ Trong cấu trúc có 5 nhóm – OH tự do nên không hấp thu qua đường tiêu hoá, tiêm bắp không tác dụng, phải tiêm tĩnh mạch. Sau tiêm tĩnh mạch 5 phút thuốc đã xuất hiện tác dụng (dùng tốt trong cấp cứu), tác dụng tối đa sau 1 giờ.

+ Thuốc không gắn với protein huyết tương, không gắn vào cơ tim bằng liên kết cộng hoá trị và không tích lũy.

+ Thuốc không bị chuyển hoá mà thải trừ nguyên dạng qua nước tiểu,  $t_{1/2}$  bán thải là 6 giờ và lưu lại trong cơ thể 1 – 2 ngày.

– **Tác dụng và cơ chế tác dụng:** tương tự digitoxin và digoxin, song ít tác dụng trên dẫn truyền nội tại cơ tim, nên có thể dùng cả khi nhịp chậm.

#### – **Chỉ định:**

+ Cấp cứu suy tim

+ Suy tim khi digitalis tỏ ra không tác dụng

#### – **Cách dùng và liều lượng**

Tiêm tĩnh mạch thật chậm 0,25mg/lần, ngày 2 lần, cách nhau 12 giờ. Tối đa 0,5mg/lần và 1mg/ngày (lưu ý khi tiêm không để thuốc ra ngoài tĩnh mạch)

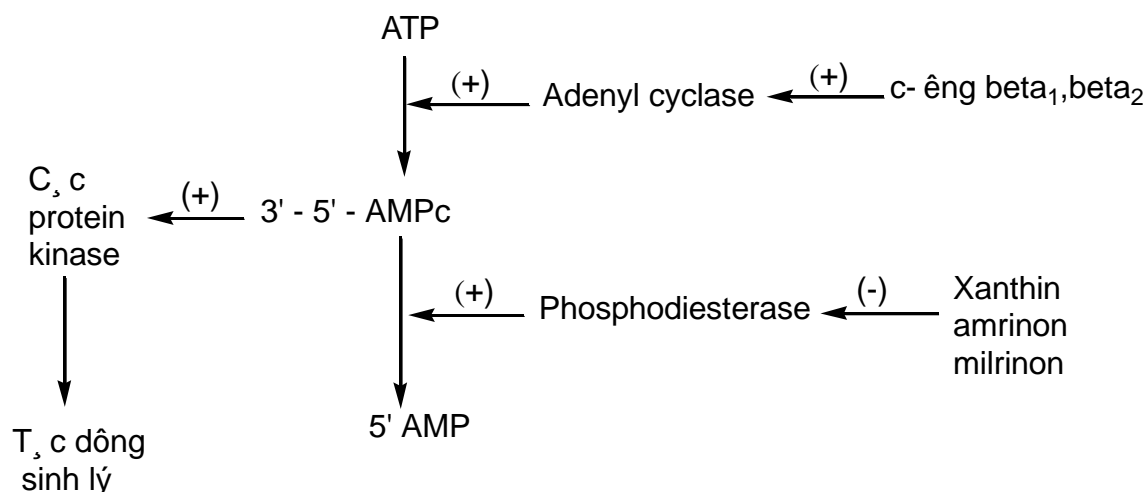
Ống 1ml = 0,25mg

## 2. Thuốc trợ tim không phải digitalis

### 2.1. Thuốc làm tăng $AMP_c$

– Các thuốc loại glycosid không được dùng trong shock vì có nhiều tác dụng không mong muốn, tác dụng không mong muốn càng dễ xảy ra khi có tăng catecholamin nội sinh (stress), thiếu oxy, toan máu... là những biểu hiện thường đi kèm với shock

– Hiện nay, trong điều trị shock hay dùng loại làm tăng  $AMP_c$  ở màng tế bào cơ tim, tác dụng làm mở kênh calci nên làm tăng co bóp cơ tim



### *Vị trí tác dụng của các thuốc làm tăng $AMP_c$*

#### *– Cơ chế tác dụng*

Thuốc kích thích adenylcyclase, enzym tổng hợp  $AMP_c$  và ức chế phosphodiesterase, enzym giáng hoá  $AMP_c$  nên làm tăng  $AMP_c$ .

Các thuốc làm tăng biên độ co bóp của cơ tim, tốc độ co bóp nhanh và thời gian co bóp ngắn lại, tác dụng tốt trong điều trị shock.

Thuốc không cải thiện được tình trạng suy tim (không dùng điều trị suy tim)

**2.1.1. Các thuốc cường  $\beta$  - adrenergic** ( xem thêm trong bài thuốc tác dụng trên TKTV)

#### **2.1.1.1. Isoprenalin (isuprel)**

##### *– Tác dụng*

+ Làm tim đập mạnh, nhanh, tăng tính dẫn truyền và tính chịu kích thích. Lưu lượng tim tăng làm tăng huyết áp tối đa . Do tim đập nhanh, làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim.

+ Giãn khí quản, giãn mạch (giảm sức cản ngoại biên), huyết áp tối thiểu giảm.

Lưu lượng tim tăng và giãn mạch là 2 tác dụng giúp cải thiện sự tưới máu, đặc biệt cho vùng tạng nơi chịu ảnh hưởng nhiều của shock. Thuốc làm tăng đường huyết, tăng huỷ lipid nên sinh năng lượng.

**– Tác dụng không mong muốn:** hạ huyết áp, loạn nhịp, đau vùng trước tim, nhồi máu cơ tim (phải theo dõi bằng điện tim)

##### *– Chỉ định*

+ Shock có hạ huyết áp (shock phản vệ, shock nhiễm khuẩn hay shock do tim)

+ Ngừng tim, kết hợp xoa bóp tim ngoài lồng ngực

**– Chống chỉ định:** cao huyết áp, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực.

##### *– Cách dùng và liều lượng*



+ Truyền tĩnh mạch 0,4 – 1,2g pha trong 250 - 500ml dung dịch glucose 5%, với liều 5 - 10mcg/phút

+ Ngừng tim: tiêm 0,4mg trực tiếp vào tim

Ống 1ml = 0,2mg; 0,5mg hoặc 5ml = 1mg

Viên ngậm: 10mg

Viên nén: 30mg

#### **2.1.1.2. Dobutamin**

##### **– Tác dụng (chọn lọc trên $\beta_1$ )**

+ Làm tăng co bóp cơ tim, tăng lưu lượng tim, song thuốc chỉ làm tăng nhịp rất ít, do đó làm tăng ít nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim

+ Làm giảm nhẹ sức cản ngoại vi và áp lực mao mạch phổi

##### **– Chỉ định**

+ Shock tim, nhất là sau mổ tim với tuần hoàn ngoài cơ thể

+ Các suy tim nặng, không bù trừ, không đáp ứng với các điều trị khác

##### **– Cách dùng và liều lượng**

Truyền tĩnh mạch với tốc độ 2 – 15mcg/kg/phút, điều chỉnh liều tùy tình trạng người bệnh cho tới khi đạt tác dụng (tối đa 40mcg/kg/phút),  $t/2$  là 2 - 3 phút. Pha thuốc trong dung dịch glucose 5% hoặc natri clorua 0,9 %, không pha vào dung dịch kiềm.

Lọ bột đông khô 250mg dobutamin base, lọ 20ml = 250mg

#### **2.1.2. Các thuốc phong tỏa phosphodiesterase**

##### **2.1.2.1. Dẫn xuất biperidin**

Gồm amrinon (inocor) và milrinon (primacor)

– **Tác dụng:** làm tăng co bóp tim, tăng lưu lượng tim. Làm giãn mạch nên làm giảm tiền gánh và hậu gánh

– **Tác dụng không mong muốn:** có thể gặp sốt, nhức đầu, rối loạn tiêu hóa, giảm vị giác, giảm tiểu cầu...khi ngừng thuốc sẽ hết

– **Chỉ định:** suy tim cấp (chỉ dùng cho bệnh nhân nội trú có theo dõi liên tục về huyết động)

##### **– Cách dùng và liều lượng**

+ **Amrinon:** ống 20ml = 100mg amrinon lactat, pha trong dung dịch natri clorua 0,9% dùng trong ngày (không pha trong glucose 5% vì có tương kỵ). Tiêm tĩnh mạch chậm liều khởi đầu 0,5mcg/kg, sau đó truyền với tốc độ 2 - 20 mcg/kg/phút (tối đa  $\leq$  10mg/kg/ngày),  $t/2$  là 2 – 3 giờ

+ **Milrinon:** mạnh hơn amrinon 10 lần. ống 10ml = 10mg, 20ml = 20mg. Tiêm tĩnh mạch dung dịch thuốc không pha loãng hoặc pha loãng. Liều tấn công 50mcg/kg (trong 10 phút), sau đó truyền với tốc độ 0,25 – 1mcg/kg/phút,  $t/2$  là 30 – 60phút.

**2.1.2.2. Dẫn xuất bezimidazol :** các thuốc này hiện nay đang được nghiên cứu

## 2.2. Các thuốc khác

### 2.2.1. Spactein

Là alkaloid chiết xuất từ cây kim tước, thường dùng muối spactein sulfat. Làm tim đập mạnh, đều và chậm lại.

#### – *Chỉ định*

- + Đe dọa truy tim mạch do chấn thương, nhiễm độc
- + Đánh trống ngực, nhói vùng tim (không phải hội chứng mạch vành)
- + Trợ tim giữa hai đợt dùng glycosid
- + Phối hợp với morphin, scopolamin trong tiền mê
- + Thúc đẻ: làm tử cung co bóp mạnh và đều

#### – *Cách dùng và liều lượng*

Uống hay tiêm dưới da 0,05g/lần, 1 – 3 lần/ngày

Ống 1ml = 50mg, 100mg

Viên nén: 50mg, 100mg

Nay đã ít dùng vì tác dụng kém

### 2.2.2. Long não

- Làm tim đập mạnh, đều, kích thích hô hấp, gây tiết mồ hôi và hạ nhiệt
- Chỉ định: truy tim mạch, nhiễm khuẩn, nhiễm độc
- Dung dịch dầu 10% tiêm dưới da 2 – 5ml
- Dung dịch tan trong nước 10% tiêm dưới da 1 – 10ml
- Nay ít dùng vì tác dụng không mạnh

### 2.2.3. Amino - 2 metyl- 6 heptaminol

- Làm tăng cung lượng động mạch vành, cung lượng tim, lợi niệu và tăng huyết áp. ít độc, thường dùng cùng digitalis chữa suy tim
- Chỉ định: truy tim mạch, biến chứng tim trong phẫu thuật, viêm cơ tim cấp, nhiễm khuẩn, nhồi máu cơ tim
- Người lớn uống 1 – 2 viên /lần, ngày 3 lần, tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp 5 – 10ml/lần, ngày 2 – 3 lần. Trẻ em tùy tuổi
- Viên nén: 0,1878g  $\approx$  150mg
- Ống 2ml = 0,125g, 5ml = 0,313g

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, chống chỉ định và liều lượng của Digitoxin, Digoxin và Uabain?
2. Trình bày tác dụng, chỉ định, chống chỉ định và liều lượng của dẫn xuất Biperidin và Spactein?

# THUỐC CHỮA TĂNG HUYẾT ÁP

Mục tiêu:

1. Trình bày các nhóm thuốc điều trị cao huyết áp và cơ chế hạ huyết áp của mỗi nhóm thuốc.
2. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của một số thuốc hay dùng trong các nhóm.
3. Trình bày nguyên tắc điều trị cao huyết áp vô căn

## 1. Đại cương

### 1.1. Định nghĩa

Theo Tổ chức Y tế thế giới, một người được chẩn đoán là có tăng huyết áp khi huyết áp tâm thu  $\geq 140\text{mmHg}$  và/hoặc huyết áp tâm trương  $\geq 90\text{ mmHg}$

### 1.2. Phân độ tăng huyết áp

Bảng 1: phân loại huyết áp bình thường ở người lớn

HA đo sau 5 phút nghỉ ngồi	HA tâm thu (mmHg)	Huyết áp tâm trương (mmHg)
-------------------------------	----------------------	-------------------------------

HA bình thường tối thiểu	< 120 và	<80
HA bình thường tối ưu	120 - 129 và	80 - 84
HA bình thường cao	130 - 139 và	85 - 89

Bảng 2 : Phân loại huyết áp cao (HAT) ở người lớn

HA đo sau 5 phút nghỉ ngơi	HA tâm thu	HA tâm trương
HAT nhẹ - độ 1	140 - 159	và /hoặc 90- 99
HAT trung bình- độ 2	160 - 179	và /hoặc 100 - 109
HAT nặng - độ 3	$\geq 180$	và /hoặc 110
HAT tâm thu đơn thuần	$\geq 140$ và	và < 90

### 1.3. Phân loại tăng huyết áp

- Phân loại theo độ : Như bảng trên
- Phân loại theo nguyên nhân
  - + Tăng huyết áp nguyên phát: không tìm được nguyên nhân gây tăng huyết áp, khi đó gọi là bệnh tăng huyết áp.
  - + Tăng huyết áp thứ phát: huyết áp tăng chỉ là triệu chứng của những bệnh lý ở cơ quan khác (viêm thận cấp, mãn, hội chứng cushing, tăng calci máu, hẹp eo động mạch chủ), loại này chiếm 11 - 15% tổng số trường hợp tăng huyết áp.

### 1.4. Cơ chế bệnh sinh cao huyết áp nguyên phát

– Hai yếu tố cơ bản quyết định huyết áp là cung lượng tim và sức cản ngoại vi. Hai yếu tố này lại phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác, đó là: hoạt động của hệ thần kinh, vỏ và tủy thượng thận, hormon ADH, tình trạng cơ, thành mạch, thăng bằng muối, cụ thể:

+ Cung lượng tim chịu ảnh hưởng của thể tích tâm thu và tần số tim (nhịp tim), mà thể tích tâm thu lại phụ thuộc vào lực co bóp cơ tim và nhịp tim.

Lực co bóp cơ tim : tim co bóp mạnh, thể tích tâm thu tăng và cung lượng tim tăng sẽ huyết áp tăng.

Nhịp tim: tim đập chậm, thể tích tâm thu không tăng và cung lượng tim giảm, huyết áp giảm. Tim đập nhanh, thể tích tâm thu không tăng, nhưng cung lượng tim vẫn tăng, huyết áp tăng. Tuy nhiên, khi tim đập > 140 lần/phút → thời gian tâm trương ngắn, máu không về tim kịp, thể tích tâm thu giảm và cung lượng tim giảm do đó huyết áp giảm.

+ Cơ chế tăng cung lượng tim và tăng sức cản mạch ngoại vi

Khi lượng  $\text{Na}^+$  nhập vào cơ thể cao hơn lượng  $\text{Na}^+$  thải ra  $\rightarrow$  tăng thể tích dịch tuần hoàn, tăng cung lượng tim.

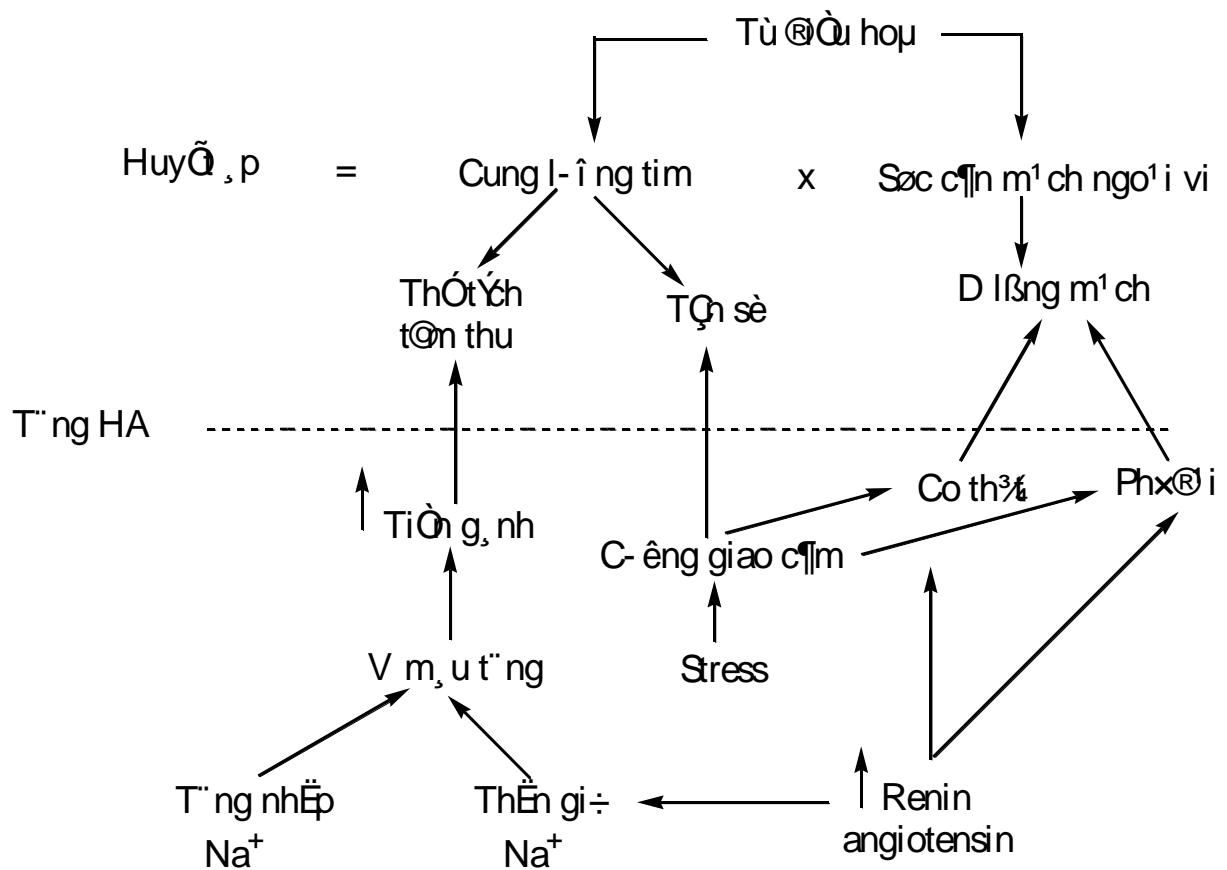
Hệ thống renin – angiotensin: hệ này có vai trò chính trong điều hoà huyết áp và cân bằng natri. Trong bệnh cao huyết áp vô căn luôn có tình trạng tăng hoạt động của hệ này dẫn đến :

- Làm co thắt nhanh và mạnh các tiểu động mạch và cả tĩnh mạch, làm tăng sức cản ngoại vi. Co tĩnh mạch còn làm cho máu trở về tim nhiều hơn (tăng cung lượng tim).
- Giảm bài xuất muối và nước (giữ  $\text{Na}^+$ ), làm tăng thể tích tuần hoàn, tăng cung lượng tim, tăng huyết áp.

Vai trò của stress : stress (tâm lý) kích thích trực tiếp thần kinh giao cảm  $\rightarrow$  tiết catecholamin, làm tăng sức bóp của tim, tăng tần số tim (tức là tăng cung lượng tim). Catecholamin còn gây co các tiểu động mạch đi và phì đại thành mạch máu  $\rightarrow$  tăng sức cản ngoại vi.

Một yếu tố quan trọng trong cao huyết áp là lòng động mạch nhỏ và mao mạch bị hẹp lại, phần lớn các trường hợp không tìm thấy nguyên nhân. Do đó, phải dùng thuốc tác động lên các khâu của cơ chế điều hòa huyết áp để làm giãn mạch, giảm lưu lượng tim dẫn đến hạ huyết áp (xem hình).

\* Tất cả các thuốc dùng điều trị cao huyết áp đều là thuốc chữa triệu chứng (một số thuốc được trình bày trong phần bài có liên quan)



## C, c y¶i t¶ c¶n huy¶t ¶p v¶ c¶ ch¶t¶ng huy¶t ¶p

## 2. Các thuốc điều trị tăng huyết áp

### 2.1. Phân loại

Dựa theo vị trí hoặc cơ chế tác dụng, các thuốc được chia thành 5 loại sau :

- Thuốc lợi niệu (làm giảm thể tích tuần hoàn ) : xem bài thuốc lợi niệu
- Thuốc huỷ giao cảm.
  - + Thuốc huỷ ε trung ương
  - + Thuốc liệt hạch
  - + Thuốc chẹn β
  - + Thuốc huỷ α
- Thuốc giãn mạch trực tiếp
  - + Thuốc giãn động mạch
  - + Thuốc giãn động mạch và tĩnh mạch
- Thuốc chẹn kênh calci
- Thuốc ức chế enzym chuyển engiotensin

Trong bài này chỉ giới thiệu những thuốc chưa có dịp được nói tới trong các bài trước.

## **2.2. Thuốc chẹn kênh calci**

### **2.2.1. Vai trò sinh lý của $Ca^{++}$ trên tim mạch**

– Trên cơ tim,  $Ca^{++}$  gắn vào troponin, làm mất tác dụng ức chế của troponin trên chức năng co bóp, do vậy, các sợi actin có thể tương tác với myosin gây co cơ tim.

– Trên cơ trơn thành mạch, khi  $Ca^{++}$  nội bào tăng sẽ tạo phức với calmodulin, phức này hoạt hoá các protein - kinase, thúc đẩy sự tương tác giữa actin và myosin gây co cơ trơn thành mạch.

**2.2.2. Dược động học:** hấp thu theo đường uống và bị chuyển hoá qua gan lần đầu. Hiện nay, đã thay đổi các nhóm chức trong công thức làm thuốc chậm chuyển hoá. Do đó, đã tạo ra thuốc thế hệ 1, 2, 3.

**2.2.3. Cơ chế tác dụng:** các thuốc gắn chủ yếu vào kênh calci (kênh L có nhiều ở cơ tim và cơ trơn thành mạch) làm phong toả kênh calci, ức chế  $Ca^{++}$  vào tế bào cơ tim và cơ trơn thành mạch → làm giãn mạch và hạ huyết áp.

### **2.2.4. Tác dụng trên cơ quan**

– Trên cơ trơn: làm giãn cơ trơn khí - phế quản, tiêu hoá, tử cung, đặc biệt là cơ trơn thành mạch (mao động mạch nhạy cảm hơn mao tĩnh mạch).

– Trên cơ tim: làm giảm tạo xung tác, giảm dẫn truyền và giảm co bóp cơ tim → làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim, nên dùng điều trị cơn đau thắt ngực (đặc biệt là do co thắt mạch vành).

– Mạch não: nimodipin có ái lực cao với mạch não, được dùng cho bệnh nhân có tai biến mạch máu não như chảy máu dưới màng nhện (song kết quả là do giãn mạch não hay giảm nhu cầu oxy của neuron thì chưa rõ).

### **2.2.5. Tác dụng không mong muốn**

– Nhẹ: cơn nóng bừng, nhức đầu, chóng mặt (do phản xạ giãn mạch, tăng nhịp tim), buồn nôn, táo bón.

– Nặng hơn: tim đập chậm, ngهن nhĩ thất, suy tim xung huyết, ngừng tim... , do ức chế quá mạnh kênh  $Ca^{++}$  (hiếm).

### **2.2.6. Chỉ định**

– Điều trị tăng huyết áp (hiện nay được coi là nhóm thuốc dùng an toàn và hiệu quả với người bệnh)

– Điều trị cơn đau thắt ngực khur trú (do co thắt vành), đây là cơ chế chính của cơn đau thắt ngực.

– Do tác dụng làm giảm dẫn truyền nhĩ thất, verapamil, diltiazem còn được chỉ định trong loạn nhịp nhanh trên thất.

### **2.2.7. Chế phẩm và liều lượng**

– **Nifedipin**

Viên nén: 5mg, 10mg, 20mg,

Viên tác dụng dài 30mg, 60mg và 90mg

Điều trị cao huyết áp và hội chứng Raynaud uống ngày 3 lần, mỗi lần 10 – 20mg, cách 6 – 8 giờ.

Phòng cơn đau thắt ngực dùng viên tác dụng dài 10 - 40mg/ngày chia 2 lần. Tối đa 60mg/ngày

– ***Diltiazem***

Viên nén: 60mg

Viên nang: 60mg 90mg, 120mg, 180mg, 240mg, 300 mg

Viên giải phóng chậm: 60mg, 90mg, 120 mg

Uống 60mg/lần, ngày 3 lần (trước ăn hấp thu tốt hơn)

Điều trị cao huyết áp: uống viên giải phóng chậm 60 - 120 mg/ngày chia 2 lần, cách 14 ngày tăng liều nếu cần. Tối đa 360 mg/ngày.

– ***Verapamin.***

Viên bao: 40mg, 80mg, 120 mg

Viên nén giải phóng kéo dài: 120mg, 180mg, 240 mg.

Ống tiêm: 2ml = 5mg; 4ml = 10 mg.

Điều trị cao huyết áp uống 80mg/lần, ngày 3 lần

Điều trị cơn đau thắt ngực uống 80 - 120mg/lần, ngày 3 lần

Viên tác dụng kéo dài uống 180mg/ngày nuốt không được nhai.

– ***Felodipin.***

Uống 5 - 10 mg/ngày chia 2 lần, tối đa 20mg/ngày. Người suy gan thận hay người già uống 5mg/ngày. Viên nén : 5mg, 10mg.

– ***Nicardipin***

Viên nang: 20mg, 30 mg

Nang tác dụng kéo dài: 30mg, 40mg, 45mg, 60 mg

Viên nén: 20mg

Dạng tiêm: 2,5 mg/1ml

Điều trị cao huyết áp và cơn đau thắt ngực uống 30mg/lần, ngày 3 lần (tối đa 60 - 120 mg/ngày). Tiêm truyền tĩnh mạch chậm dung dịch 0,1mg/ml điều trị ngắn cao huyết áp, tốc độ ban đầu 5mg/giờ, khi cần có thể tới liều 15 mg/giờ và sau đó giảm 3 mg/giờ.

– ***Nimodipin***

Nang mềm: 30mg; Viên nén: 30mg

Lọ tiêm 10mg/50ml .

Điều trị sau xuất huyết dưới màng nhện. Tiêm truyền tĩnh mạch qua 1 ống thông vào tĩnh mạch trung ương, liều đầu 0,5 - 1 mg/giờ, sau đó tăng liều theo đáp ứng của người bệnh, dùng trong 5 ngày và không quá 14 ngày. Chuyển liều uống khi bệnh



nhân uống được.

Phòng bệnh uống 60mg/lần, cách 4 giờ trong 4 ngày.

Lão hoá uống 30mg/lần, ngày 3 lần.

– **Amlodipin.**

Viên nén: 5mg, 10mg; Nang: 5mg, 10mg

Điều trị cao huyết áp và dự phòng đau thắt ngực lúc đầu uống 5 mg/lần/ngày, sau tăng 10mg/lần/ngày. Nếu không hiệu quả sau 4 tuần có thể tăng liều.(không tăng liều thuốc lợi niệu dùng kèm)

– **Gallopamid:** hay dùng phòng và điều trị cơn đau thắt ngực.

Viên nén, bọc: 25mg, 50mg

Người lớn uống 1 viên/lần, ngày 2 - 3 lần, tối đa 4 viên/ngày.

### 2.3. Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ECA)

– Enzym chuyển angiotensin (ECA) hay bradykinase II là một peptidase có tác dụng:

+ Chuyển angiotensin I (không có hoạt tính) thành angiotensin II (có hoạt tính), là chất có tác dụng co mạch và giảm thải  $\text{Na}^+$  qua thận.

+ Làm mất hoạt tính của bradykinin, là chất gây giãn mạch và tăng thải  $\text{Na}^+$  qua thận.

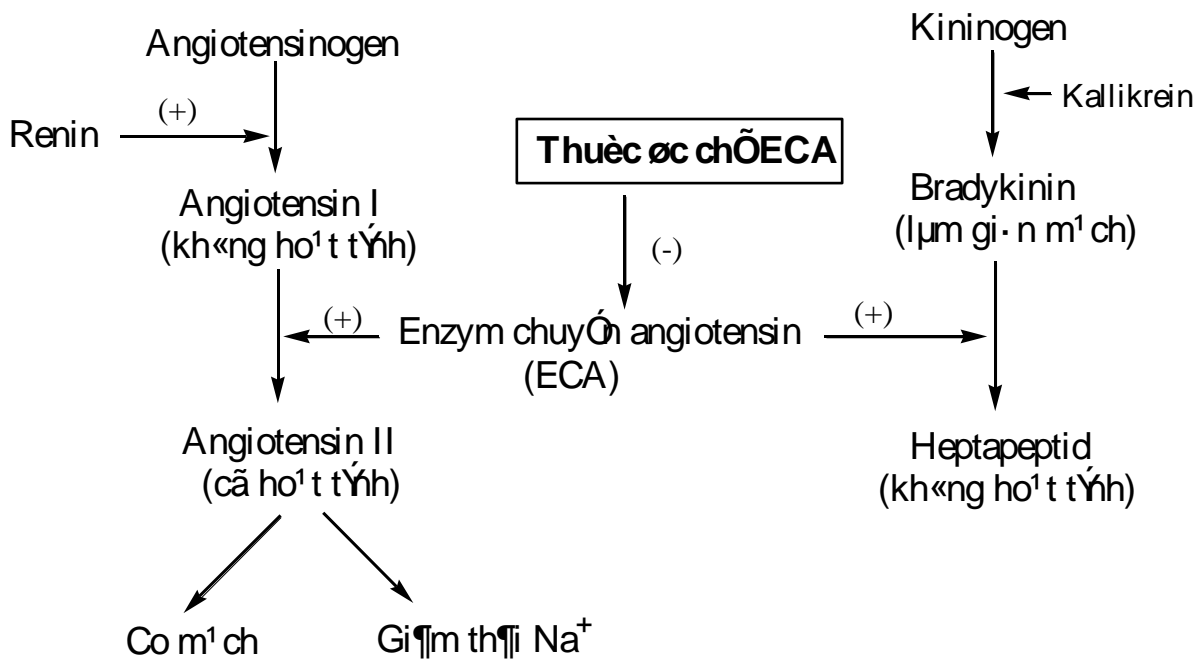
– Angiotensin II sau hình thành sẽ gắn vào các receptor:  $\text{AT}_1$ ,  $\text{AT}_2$ ,  $\text{AT}_3$ ,  $\text{AT}_4$ , trong đó  $\text{AT}_1$  được biết rõ hơn:

+  $\text{AT}_1$  có nhiều ở mạch máu, não, tim, thận, tuyến thượng thận. Vai trò sinh lý là: co mạch, tăng giữ natri, ức chế renin, tăng giải phóng aldosteron, kích thích giao cảm, tăng co bóp cơ tim...

+  $\text{AT}_2$  có nhiều ở tuyến thượng thận, tim, não, cơ tử cung, bào thai. Vai trò ức chế sự tăng trưởng tế bào, sửa chữa tế bào, kích hoạt prostaglandin, bradykinin và NO ở thận.

#### 2.3.1. Cơ chế tác dụng

Các thuốc trong nhóm ức chế ECA, làm angiotensin I không chuyển thành angiotensin II có hoạt tính và ngăn cản giáng hoá bradykinin, kết quả làm giãn mạch, tăng thải  $\text{Na}^+$  và hạ huyết áp.



### *Tác dụng của ECA và thuốc ức chế ECA*

#### **2.3.2. Tác dụng**

- Làm giảm sức cản ngoại biên, nhưng không làm tăng nhịp tim do ức chế trương lực giao cảm và tăng trương lực phó giao cảm.
- Không gây hạ huyết áp thể đứng nên dùng được cho mọi lứa tuổi.
- Tác dụng hạ huyết áp từ từ, êm dịu và kéo dài.
- Làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương
- Làm giảm thiếu máu cơ tim do tăng cung cấp máu cho mạch vành.
- Làm chậm dẫn truyền trái, giảm hậu quả của tăng huyết áp
- Trên thần kinh trung ương: không gây trầm cảm, không gây rối loạn giấc ngủ và không gây suy giảm tình dục.

#### **2.3.3. Chỉ định**

- Điều trị mọi loại tăng huyết áp.
- Tăng huyết áp trên người cao tuổi.
- Tăng huyết áp trên người bệnh đái tháo đường.
- Cao huyết áp trên người bệnh thận
- Suy tim xung huyết sau nhồi máu cơ tim.

#### **2.3.4. Tác dụng không mong muốn**

- Hạ huyết áp mạnh khi dùng liều đầu trên những bệnh nhân có thể tích máu thấp do đang dùng thuốc lợi niệu, vì vậy liều bắt đầu thường nhỏ.
- Suy thận cấp, nhất là ở bệnh nhân có hẹp mạch thận.
- Tăng K<sup>+</sup> máu khi có suy thận hoặc đái tháo đường.

– Ho khan và phù mạch do bradykinin không bị giáng hoá, tích lũy ở phổi gây ho khan rất khó điều trị (nhiều bệnh nhân phải bỏ thuốc).

– Không dùng cho phụ nữ có thai ở 3 - 6 tháng cuối vì thuốc gây hạ huyết áp, vô niệu, suy thận cho thai hoặc gây quái thai, thai chết.

### 2.3.5. Dược động học

**Đặc điểm dược động học của các thuốc ức chế ECA**

Thuốc	Captopril	Enalapril	Perindopril	Benazepril	Lisinopril
Các thông số					
Sinh khả dụng (%)	70	40	70	17	25
Gắn protein huyết tương (%)	30	50	9 - 18	95	3 - 10
T/2 (giờ)	2	11	9	11	12
Khởi phát tác dụng (giờ)	0,25	2 - 4	1 - 2	0,5	1 - 2
Thời gian tác dụng (giờ)	4 - 8	24	24	24	24
Liều uống/ngày (mg)	75 - 300	5 - 20	2 - 8	5 - 20	5 - 20

### 2.3.6. Chế phẩm và liều lượng

#### – Captopril

Viên bao: 12,5mg, 25mg, 50mg, 100 mg

Điều trị cao huyết áp người lớn uống 25mg/lần ngày 1 - 2 lần, nếu không hiệu quả sau 1 - 2 tuần tăng 50mg/lần. Tối đa  $\leq 150\text{mg/ngày}$ .

Trong cơn tăng huyết áp (cần giảm huyết áp trong vài giờ) uống 12,5 - 25mg/lần lặp lại sau 30 - 60 phút, 1 - 2 lần

Liều trẻ em 300mcg/kg/lần, ngày 3 lần.

Chú ý: dùng captopril kết hợp furocemid gây tác dụng hiệp đồng hạ huyết áp. Dùng cùng thuốc CVPS làm giảm tác dụng của captopril.

#### – Enalapril

viên nén: 2,5mg, 5mg, 10mg, 20 mg

Viên kết hợp: 5mg enalapril + 12,5mg hydrochlorothiazid hay 10mg enalapril + 25mg hydrochlorothiazid

Liều ban đầu 2,5 - 5 mg/ngày. Tăng hay giảm là tùy đáp ứng của người bệnh. Đa số bệnh nhân đáp ứng liều 10 - 20 mg/lần/ngày. Thường uống 1 lần trong ngày (tối đa 40 mg/ngày).

Dùng kèm lợi niệu thì uống liều ban đầu rất thấp 2,5mg/ngày và tăng dần thận trọng theo đáp ứng người bệnh (nên ngừng thuốc lợi niệu trước khi dùng các thuốc nhóm này)

Chưa chứng minh được liều an toàn cho trẻ em

– **Peridopril**

Điều trị cao huyết áp uống 4mg 1 lần vào buổi sáng, sau 1 tháng có thể tăng liều 8 mg. Người cao tuổi bắt đầu bằng liều 2mg sau 1 tháng tăng 4mg. Viên nén: 4mg

– **Benazepril**

Viên nén : 5mg, 10mg, 20mg, 40mg

Ngừng lợi niệu 2 - 3 ngày trước khi dùng thuốc (trừ người bệnh tăng huyết áp tiên triển hay ác tính)

Điều trị tăng huyết áp lúc đầu uống 10mg/ngày (1 lần), sau có thể tăng và duy trì 20 - 30 mg/ngày chia 1 - 2 lần. Người có giảm natri và mất nước phải bắt đầu 5mg và theo dõi sát huyết áp trong 2 giờ. Tối đa  $\leq 80$ mg/ngày.

– **Lisinopril**

Viên nén : 2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg, 40 mg

Khởi đầu 2,5mg/ngày, duy trì 10 - 20 mg/ngày (1 lần), tối đa 40mg/ngày, điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh.

**2.3.7. Thuốc ức chế tại receptor của angiotensin II**

– Quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II còn có vai trò của enzym khác (chymase). Enzym này không chịu tác dụng của thuốc ức chế ECA, do đó vẫn có 1 lượng angiotensin II được tạo thành. Mặt khác do thuốc ức chế ECA không phá hủy bradykinin, lượng bradykinin ở phổi tăng, chất này kích ứng gây ho khan rất khó chịu cho người bệnh (có bệnh nhân ho nhiều phải ngừng dùng thuốc).

– Chính lý do trên đã kích thích nghiên cứu thuốc ức chế angiotensin tại receptor ( $AT_1$ ). Thuốc này đã được nghiên cứu và đang thử nghiệm lâm sàng.

– Về nguyên tắc, do tác dụng chọn lọc trên  $AT_1$  nên tránh được tác dụng không mong muốn : phù mạch và ho khan.

– Một số thuốc :

**Losartan** : liều tùy người bệnh, thường dùng khởi đầu 25 - 50mg/ngày. Duy trì 25 - 100mg/ngày, uống 1 lần hay chia 2 lần (người cao tuổi, suy thận liều tương tự)  
Viên nén bao phim 25mg, 50mg

**Valsartan**: liều 80mg/lần/ngày, nếu sau 4 tuần không đạt hiệu quả có thể tăng 160mg. Viên nén hay bao phim 80mg, 160mg

**Irbesartan:** liều khởi đầu 75 - 150mg/lần/ngày, có thể tăng 300mg/ngày. Viên nén 75mg, 150mg

**Telmisartan:** liều khởi đầu 20 - 40mg/lần/ngày. Trường hợp nặng có thể 160mg/ngày, dùng đơn thuần hay phối hợp với lợi niệu. Viên nén 20mg, 40mg

## 2.4. Các thuốc hạ huyết áp khác

### 2.4.1. Clonidin

#### – Tác dụng

+ Giảm tiết noradrenalin ở các dây thần kinh giao cảm, làm hạ huyết áp do:

Giảm công năng tim, giảm nhịp tim.

Giảm sức cản ngoại biên (đặc biệt khi trương lực giao cảm tăng).

Giảm sức cản mạch thận, duy trì dòng máu đến thận.

+ An thần do huỷ giao cảm trung ương (50% người dùng)

+ Giảm đau

– **Dược động học:** thuốc tan nhiều trong lipid, vào thần kinh trung ương nhanh,  $t_{1/2}$  là 12h, thải 50% nguyên dạng qua thận.

#### – Chỉ định

+ Điều trị cao huyết áp (dùng đơn độc hay phối hợp)

+ Tiền mê (tác dụng an thần, giảm đau).

+ Là thuốc thứ 2 dùng để làm giảm các triệu chứng cường giao cảm nặng khi cai nghiện Heroin.

+ Tiêm ngoài màng cứng cùng chế phẩm thuốc phiện để giảm đau ở người bệnh ung thư (đau thần kinh).

– **Tác dụng không mong muốn:** khô miệng, an thần. Nếu dùng lâu và dùng liều cao ( $> 1\text{mg/ngày}$ ), khi ngừng có thể gặp cơn cao huyết áp kịch phát.

#### – Cách dùng và liều lượng

Miếng dán: 0,1 mg/ngày, 0,2 mg/ngày. 7 ngày dán 1 lần, lúc đầu 0,1mg, chỉnh liều sau 2 - 3 tuần.

Viên nén : 0,1mg, 0,2mg, 0,3 mg. Uống lúc đầu 0,1 mg/lần/ngày, sau tăng dần liều và chia 2 lần/ngày (tùy người bệnh). Tối đa 0,6mg/ngày

### 2.4.2. Hydralazin

– **Tác dụng :** làm hạ huyết áp do thuốc gây giãn mạch trực tiếp. Thuốc làm giãn các tiểu động mạch, không tác dụng trên tĩnh mạch.

Cơ chế tác dụng còn chưa rõ

#### – Tác dụng không mong muốn

+ Nhức đầu, buồn nôn, đánh trống ngực, tụt huyết áp, phù, quen thuốc nhanh.

- + Phản ứng tự miễn (lupus, bệnh huyết thanh, thiếu máu tan huyết, viêm cầu thận).
- + Thuốc gây phản xạ kích thích giao cảm, giữ nước và giữ muối.
- **Dược động học:** hấp thu qua tiêu hoá, phân bố nhanh và có ái lực đặc biệt với hệ cơ quanh động mạch. Chuyển hoá ở gan, thải 80% liều qua thận ở dạng chuyển hoá.
- **Chỉ định:**
  - + Cao huyết áp vô căn, sử dụng kết hợp với lợi tiểu và /hoặc các thuốc hạ áp khác
  - + Có thể sử dụng riêng lẻ trên một số rất ít bệnh nhân khi cần bắt đầu điều trị bằng một thuốc giãn mạch.
- **Chống chỉ định:** quá mẫn với hydralazine, bệnh mạch vành
- **Cách dùng và liều lượng**

Viên nén: 10mg, 2mg, 100mg

Thuốc tiêm: 20 mg/ml

+ Liều uống: điều trị tăng huyết áp hay suy tim, người lớn bắt đầu 40mg/ngày chia 2 - 4 lần trong 2 - 4 ngày, sau tăng dần theo người bệnh , tối đa không quá 100mg/ngày. Trẻ em 0,75mg/kg/ngày, liều đầu không quá 25mg.

+ Liều tiêm: cơn tăng huyết áp người lớn tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg trong 20 phút hoặc truyền tĩnh mạch 200 - 300 mcg/phút, có thể nhắc lại sau 20 - 30 phút. Suy thận và suy gan phải giảm liều. Trẻ em 1,7 - 3,5mg/kg/ngày chia 4 - 6 lần, liều đầu không quá 20mg

#### 2.4.3. Minoxidil

- Làm giãn tiểu động mạch (không tác dụng trên tĩnh mạch). Tác dụng giãn mạch mạnh và kéo dài hơn hydralazin, được dùng thay hydralazin.
- Thuốc hấp thu nhanh qua niêm mạc tiêu hoá,  $t_{1/2} = 4$  giờ.
- Gây phản xạ  $\varepsilon$ , giữ nước và muối nhiều hơn hydralazin nên thường phối hợp với thuốc chẹn  $\beta$  và lợi niệu quai hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.
- Chống chỉ định : phụ nữ có thai, mới đau thắt ngực, mới nhồi máu cơ tim.
- Cách dùng và liều lượng : người lớn bắt đầu uống 5 - 10mg/ngày chia 1 - 2 lần, tăng dần tới liều 30 - 40 mg/ngày (không quá 50mg/ngày). Trẻ em < 16 tuổi uống 0,2 mg/kg/ngày chia 2 lần.

Viên nén: 2,5mg, 5mg, 10mg

#### 2.4.4. Natrinetroprussid

- **Tác dụng:** giãn mạch mạnh do giải phóng NO (giãn cả động mạch và tĩnh mạch) nên dùng để cấp cứu cơn tăng huyết áp và suy tim nặng.
- **Cơ chế tác dụng:** thuốc hoạt hoá guanylyl cyclase do tác dụng kích thích trực tiếp hoặc thông qua giải phóng NO , tăng GMP<sub>c</sub>, gây giãn cơ trơn. Xuất hiện hạ huyết áp vài giây sau truyền và hết nhanh (1 – 10 phút)
- **Chỉ định**

- + Cơn tăng huyết áp kịch phát cần hạ ngay để tránh tổn thương các cơ quan
- + Cơn tăng huyết áp kịch phát trước và trong khi phẫu thuật u tế bào ưa crôm
- + Suy tim tái cấp (do giảm cả tiền gánh và hậu gánh) và làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim sau nhồi máu cơ tim.

- + Hạ huyết áp có kiểm tra khi gây mê để làm giảm dòng chảy cho vùng phẫu thuật (trong ngoại khoa)

– **Chống chỉ định**

- + Suy thận, suy gan nặng
- + Nhược năng tuyến giáp chưa ổn định (vì chất chuyển hoá thiocyanat ức chế hấp thu và gắn iod)

Thuốc chỉ được dùng khi bệnh nhân được theo dõi sát, có phương tiện sẵn sàng cấp cứu vì hạ huyết áp có thể xảy ra nhanh và gây hậu quả nghiêm trọng

– **Độc tính**

- + Độc tính nặng nhất có liên quan đến sự tích lũy cyanid (do khi chuyển hóa thuốc giải phóng ra cyanid làm tăng nồng độ cyanid trong máu tới nồng độ có thể gây ngộ độc)

- + Ngoài ra còn gặp nhiễm acid, loạn nhịp, tụt huyết áp.

Giải độc bằng hydroxocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>), vì vitamin B<sub>12</sub> kết hợp với cyanid → cyanocobalamin không độc.

– **Cách dùng và liều lượng:** bệnh nhân không dùng loại thuốc hạ huyết áp nào. Truyền tĩnh mạch liều khởi đầu 0,5 mcg/kg/phút, liều duy trì 3mcg/kg/phút. Tối đa 8mcg/kg/phút và chuyển ngay sang uống khi có thể. Nếu sau 10 phút không tác dụng thì phải ngừng thuốc

Truyền bằng bơm tiêm tự động có thể điều chỉnh được liều và phải có đủ phương tiện cấp cứu và hồi sức.

Pha 50mg natri nitroprussid với 2 - 3ml dextrose 5% lắc nhẹ cho hoà tan để được dung dịch mẹ. Sau đó pha loãng vào dung dịch dextrose 5% 1000ml hoặc 500ml để truyền.

Thuốc bột để pha tiêm lọ 50mg kèm dung môi

### **3. Phương hướng điều trị tăng huyết áp vô căn.**

#### **3.1. Đối tượng cần được điều trị**

- + Mọi người khi có huyết áp cao hơn 140/90 mmHg
- + Khi không tìm ra nguyên nhân.

#### **3.2. Mục đích**

- + Giảm mức độ tai biến tim mạch và tử vong do cao huyết áp
- + Đưa huyết áp về dưới 140/90 mmHg

### 3.3. Điều trị

**3.3.1. Điều trị không dùng thuốc** : là phương pháp bắt buộc dù có kèm dùng thuốc hay không, bao gồm:

- Giảm cân nặng nếu thừa cân
- Hạn chế rượu, bỏ thuốc lá
- Tăng cường luyện tập thể lực
- Chế độ ăn gồm:
  - + Giảm muối (được thực hiện với lượng muối  $< 5\text{g NaCl / ngày}$ )
  - + Dùng đủ lượng  $\text{K}^+$  (Khoảng  $90\text{mmol/ngày}$ ).
  - + Đủ calci và megnesi.
  - + Hạn chế ăn mỡ động vật, hạn chế thức ăn nhiều cholesterol (lòng đỏ trứng, tôm, cua)

Trầm trọng thấp: điều trị 6 tháng không dùng thuốc mà huyết áp không trở về bình thường, bắt đầu dùng thuốc.

Trầm trọng trung bình: Điều trị 1 - 3 tháng không dùng thuốc mà huyết áp không trở về bình thường, bắt đầu dùng thuốc.

Trầm trọng cao : điều trị không dùng thuốc và điều trị bằng thuốc ngay từ đầu.

### 3.3.2. Điều trị dùng thuốc

– Chọn thuốc khởi đầu: tùy theo từng người bệnh, căn cứ vào chỉ số huyết áp, bệnh cảnh (các yếu tố nguy cơ, bệnh lý kèm theo) và cơ địa cụ thể của bệnh nhân mà người thầy thuốc sẽ đưa ra phương thức điều trị hợp lý nhất.

– Cao huyết áp độ 1 : Có thể lựa chọn:

Lợi tiểu nhóm thiazide liều thấp

Hoặc thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn kênh calci loại tác dụng kéo dài

Hoặc chẹn beta giao cảm (nếu không có chống chỉ định);

– Cao huyết áp > độ 1: Thường phải phối hợp 2 loại thuốc, như sau:

Lợi tiểu phối hợp với chẹn kênh calci hoặc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin;

Chẹn kênh calci phối hợp với chẹn beta giao cảm

Chẹn kênh calci phối hợp ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin.

Tất cả các thuốc nên khởi đầu với liều thấp

– Nếu chưa đạt huyết áp mục tiêu: chỉnh liều tối ưu (tăng liều ) hoặc bổ sung thêm một loại thuốc khác cho đến khi đạt huyết áp mục tiêu (tức là dùng 3 hoặc 4 thuốc)

### 3.3.3. Các giai đoạn tiến hành điều trị bằng thuốc.

+ Giai đoạn 1: Dùng 1 thuốc

+ Giai đoạn 2:

Nếu đạt kết quả tốt sau 4 tuần và không có phản ứng phụ, tiếp tục dùng thuốc như giai đoạn 1.



Nếu không đạt kết quả sau 4 tuần ( HA hạ < 10% so với ban đầu) và có tác dụng không mong muốn, thay nhóm thuốc.

Nếu sau 4 tuần điều trị HA hạ > 10% so với HA tâm thu ban đầu nhưng HA vẫn cao và không có tác dụng không mong muốn, tăng liều thuốc hay kết hợp thêm 1 thuốc hạ áp thứ 2.

+ Giai đoạn 3: nếu sau giai đoạn 2 và sau 4 tuần điều trị:

Huyết áp về bình thường, tiếp tục điều trị theo giai đoạn 2

Huyết áp vẫn cao, thêm thuốc thứ 3, trong đó cơ 1 lợi niệu nếu không có suy thận.

+ Giai đoạn 4 : nếu huyết áp vẫn còn cao sau giai đoạn 3 và sau 4 tuần trị gọi là cao huyết áp kháng thuốc

+ Cao huyết áp thứ phát phải tìm nguyên nhân để điều trị

### **3.3.4. Chọn lựa và kết hợp thuốc tối ưu**

– Sau nhiều nghiên cứu, hiện nay thuốc chống cao huyết áp được chia 2 nhóm để giúp cho sự chọn lựa và phối hợp thuốc.

+ Nhóm 1 gồm 3 thuốc : ức chế beta, ức chế men chuyển renin - angiotensin, ức chế thụ thể AT1.

+ Nhóm 2 gồm 2 thuốc : lợi niệu, ức chế kênh calci

– Trong trường hợp điều trị dùng 1 thuốc không hiệu quả nên chọn 1 thuốc khác nhóm để thay sẽ hiệu quả hơn. Thí dụ thay lợi niệu bằng thuốc ức chế men chuyển.

– Trường hợp cần kết hợp 2 thuốc : hiệu quả sẽ cao khi dùng ở 2 nhóm khác nhau. Sau đây là một số kết hợp tối ưu thường dùng.

+ Ức chế beta, lợi niệu thiazid

+ Lợi niệu thiazid, ức chế men chuyển renin - angiotensin

+ Lợi niệu thiazid, ức chế thụ thể angiotensin 2.

+ Ức chế beta, ức chế kênh calci

+ Ức chế kênh calci, ức chế men chuyển renin - angiotensin

+ Ức chế kênh calci, lợi niệu thiazid

### **3.3.5. Tiêu chuẩn thuốc hạ huyết áp lý tưởng**

+ Tác dụng hạ huyết áp tốt: hạ từ từ, kéo dài. Giảm cả huyết áp tối đa và tối thiểu. Giảm cả ở người trẻ và người cao tuổi.

+ Không làm mạch nhanh, do đó không làm tăng công năng tim và không làm tăng nhu cầu oxy của tim.

+ Không làm mạch chậm, tránh nghẽn nhĩ thất.

+ Không làm giảm sức bóp của cơ tim (nhất là thất trái)

+ Dùng được cho nhiều đối tượng bệnh nhân : suy thận, tiểu đường ...

+ Khi ngừng thuốc không có nguy cơ phản hồi...

1. Trình bày sự phân loại cao huyết áp và cơ chế bệnh sinh cao huyết áp?
2. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định và chống chỉ định của thuốc điều trị cao huyết áp nhóm chẹn kênh calci ?
3. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định và chống chỉ định của thuốc điều trị cao huyết áp nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin ?
4. Phương hướng điều trị cao huyết áp tiên phát ?

## **THUỐC CHỮA CƠN ĐAU THẮT NGỰC**

Mục tiêu:

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc cắt cơn đau thắt ngực.

2. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng lâm sàng của thuốc điều trị củng cố cơn đau thắt ngực.

### 1. Đại cương

– Nguyên nhân đau thắt ngực là do cơ tim bị thiếu oxy đột ngột, vì mất thăng bằng giữa sự tăng nhu cầu oxy của cơ tim và sự cung cấp không đủ oxy của mạch vành.

– Trước đây, điều trị cơn đau thắt ngực thường dùng thuốc giãn mạch vành. Tuy nhiên, cách điều trị này hiệu quả chưa cao vì:

+ Nhiều thuốc làm giãn mạch vành và giãn cả mạch toàn thân, vì vậy một lượng máu cần cung cấp cho tim thì lại chảy ra các vùng khác.

+ Mặt khác, giãn mạch dẫn đến hạ huyết áp, tim phải làm việc nhiều hơn, dẫn đến càng tăng sử dụng oxy của tim.

+ Khi một phần mạch vành bị tắc, vùng dưới chỗ tắc bị thiếu máu, chuyển hoá lâm vào điều kiện kỵ khí, tạo ra những chất gây giãn mạch tại chỗ. Dùng thuốc giãn mạch, cung cấp máu sẽ tăng ở vùng lành, không tăng cho vùng bị thiếu máu, ngược lại tưới máu cho vùng bị thiếu máu lại giảm (gọi là lấy trộm của mạch vành).

– Với cơn đau thắt ngực mà nguyên nhân là do thiếu máu đột ngột của cơ tim thì vấn đề cần quan tâm trong điều trị là:

+ Làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim.

+ Loại trừ tất cả những tác động đòi hỏi tim phải làm việc nhiều hơn và chuyển hoá tăng lên.

– Thuốc chống cơn đau thắt ngực tốt cần đạt được những yêu cầu sau:

+ Tăng cung cấp oxy, tăng tưới máu cho cơ tim.

+ Giảm sử dụng oxy bằng cách giảm công năng cơ tim (giảm co bóp cơ tim và giảm nhịp tim).

+ Làm giảm được cơn đau.

– Các thuốc điều trị được chia làm 2 loại:

+ Thuốc chống cơn : các nitrat hữu cơ

+ Thuốc điều trị củng cố : thuốc phong tỏa receptor  $\beta$  adrenergic, thuốc chặn kênh calci.

### 2. Các thuốc

#### 2.1. Thuốc chống cơn : nitrat và nitrit

Các thuốc trong nhóm này hoặc là dung dịch rất bay hơi (amyl nitrit) hoặc là dung dịch bay hơi nhẹ (nitroglycerin) hoặc thể rắn (isosorbid dinitrat). Tất cả đều giải phóng nitric oxid (NO) tại mô đích ở cơ trơn thành mạch.

##### 2.1.1. Tác dụng dược lý

Nitrat làm giãn các loại cơ trơn do mọi nguyên nhân gây tăng trương lực.  
Không tác dụng trực tiếp trên cơ tim và cơ vân:

– ***Trên mạch***

- + Giãn mạch da và mặt (gây đỏ mặt), giãn mạch toàn thân.
- + Tĩnh mạch giãn làm giảm dòng máu trở về tim (giảm tiền gánh).
- + Động mạch giãn làm giảm sức cản ngoại biên (giảm hậu gánh).
- + Thể tích tâm thu giảm, công năng tim giảm, làm giảm sử dụng oxy của cơ tim.
- + Sự phân bố máu cho cơ tim cũng thay đổi có lợi cho vùng dưới nội tâm mạc.

– ***Trên cơ trơn khác:*** thuốc làm giãn cơ trơn phế quản, ống tiêu hoá, đường mật, đường tiết niệu - sinh dục.

\* ***Cơ chế làm giãn cơ trơn của thuốc***

Các nitrat, nitrit và hợp chất chứa nitroso giải phóng nitric oxyd (NO) trong tế bào cơ trơn dưới tác dụng của hệ enzym chưa biết rõ

NO (nitrosothiol) sẽ hoạt hoá guanylyl cyclase và làm tăng tổng hợp GMP<sub>c</sub>, dẫn đến khử phosphoryl chuỗi nhẹ của myosin, gây giãn cơ trơn ( khi chuỗi nhẹ của myosin phosphoryl hóa sẽ gây co cơ)

Tế bào nội mạc mạch

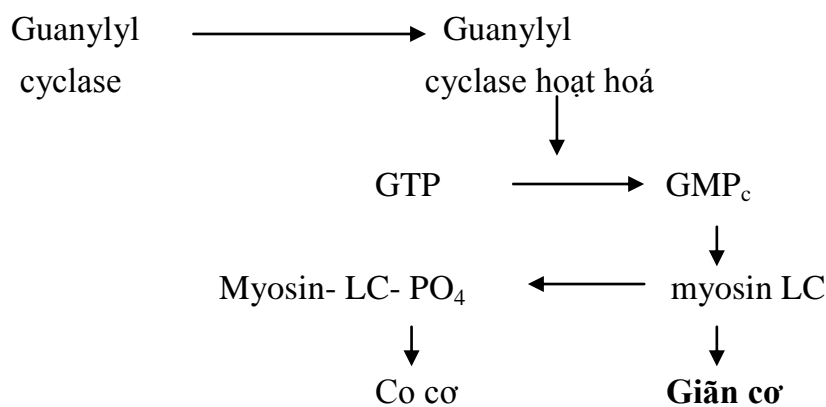


Nitrat



NO

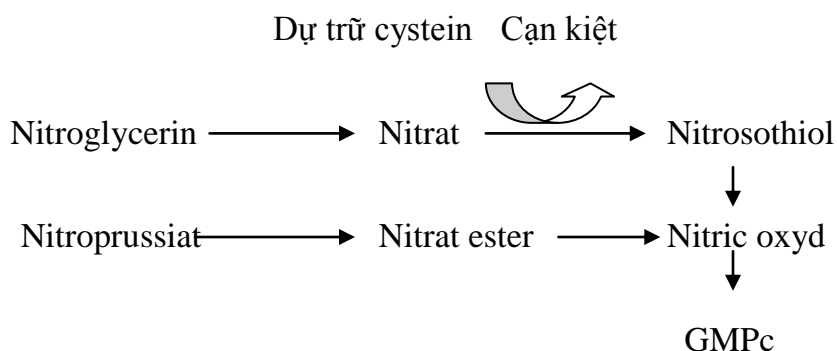




### ***Cơ chế gây giãn cơ trơn của nitrat***

Nitroglycerin cần có cyctein mới chuyển thành nitrosothiol. Vì vậy, dùng lâu tác dụng sẽ giảm (quen thuốc), cần dùng ngắt quãng để phục hồi cyctein

Nitroprussiat khi chuyển hoá không cần cyctein nên không có hiện tượng quen thuốc



### **2.1.2. Dược động học**

- Dưới tác dụng của enzym ở gan, thuốc bị khử nitrat từng bước và mất hoạt tính.
- Nitroglycerin đặt dưới lưỡi đạt nồng độ tối đa sau 4 phút,  $t/2 = 1 - 3$  phút. Chất chuyển hoá dinitrat có tác dụng giãn mạch kém 10 lần và  $t/2 \approx 40$  phút.
- Isosorbid dinitrat đặt dưới lưỡi có nồng độ tối đa trong huyết tương sau 6 phút,  $t/2 = 45$  phút. Các chất chuyển hoá ban đầu của nó vẫn còn tác dụng và  $t/2$  là 2 – 5 giờ.

**21.3. Độc tính:** tụt huyết áp tư thế đứng, nhịp tim nhanh, đau nhói đầu. Thuốc có thể dùng cho người cao huyết áp, song không dùng cho người tăng áp lực nội sọ.

### **2.1.4. Chế phẩm và liều lượng**

– **Loại tác dụng ngắn**

+ **Nitroglycerin viên đặt dưới lưỡi**

Ngậm dưới lưỡi 0,5mg (thường từ 0,3 - 0,6mg), cách nhau 5 phút một lần, cho đến hết cơn đau, tối đa không quá 3 lần. Tác dụng sau 0,5 – 2 phút, thời gian tác dụng 10 – 30 phút. Nếu cơn tái phát trong ngày, có thể ngậm tối đa 6 – 8 viên/ngày.

Viên đặt dưới lưỡi: 0,5mg

+ ***Nitroglycerin dạng khí dung xịt lưỡi***

Mỗi lần xịt 0,4mg, xịt 1 – 2 lần vào dưới lưỡi, ngậm miệng không hít.

Bình 200 liều, 1 liều = 0,4mg.

+ ***Isosorbid dinitrat viên đặt dưới lưỡi***

Ngậm 2,5 - 5mg/lần, cho đến hết cơn đau. Tác dụng sau 2 phút, thời gian tác dụng 10 – 60 phút

Viên đặt dưới lưỡi: 2,5mg, 5mg, 10mg

+ ***Isosorbid dinitrat dạng phun (spray)***

Phun 1 - 3 lần vào dưới lưỡi, không hít, mỗi lần cách nhau 30 giây.

Dung dịch khí dung 1,25mg

+ ***Amyl nitrit***

Ống 0,5ml, bẻ ống nhỏ III - V giọt thuốc vào bông đặt lên mũi ngửi. Tác dụng sau 1 - 2 phút, kéo dài 3 - 5 phút.

– ***Loại tác dụng kéo dài*** (dùng dự phòng cơn)

+ ***Nitroglycerin viên giải phóng kéo dài***

Uống 2mg/lần, cách mỗi 4 giờ. Tác dụng sau 20 - 45 phút, thời gian tác dụng 3 - 6 giờ (dự phòng cơn)

Viên giải phóng kéo dài: 1mg, 2mg, 3mg, 5mg

+ ***Nitroglycerin nang giải phóng kéo dài***

Uống 6,5 - 13mg/lần, cách 6 - 8 giờ, thời gian tác dụng 6 – 8 giờ

Nang giải phóng kéo dài: 6,5mg, 9mg

+ ***Nitroglycerin mỡ 2%*** : bôi ở da vùng ngực trái 1 - 4 lần/ngày để phòng cơn.

Tác dụng sau 15 - 60 phút, kéo dài 3 - 6 giờ.

+ ***Nitroglycerin miếng thuốc dán***: dán ở da vùng ngực trái 5 - 10mg. Tác dụng sau 30 - 60 phút, kéo dài 8 - 10 giờ.

Miếng dán: 5mg, 10mg

+ ***Isosorbid dinitrat viên uống***

Uống 10 - 20 mg/lần, ngày 3 - 4 lần. Tác dụng sau 15 - 45 phút, kéo dài 2 - 6 giờ, có thể dùng viên giải phóng chậm uống 20 - 60mg để giảm số lần uống (tác dụng sau 5 - 20 phút, kéo dài 24 giờ)

Viên nén uống: 5mg, 10mg, 20mg, 40mg

Viên nang tác dụng kéo dài: 20mg, 40mg

+ ***Isosorbid dinitrat viên nhai***: 5 - 10mg/lần, cách 4giờ. Tác dụng sau 5 - 20 phút, kéo dài 1 - 3 giờ

Viên nhai: 5mg, 10mg

## 2.2. Thuốc điều trị củng cố

### 2.2.1. Thuốc phong tỏa $\beta$ -adrenergic

#### – Tác dụng

- + Làm giảm công năng tim do làm chậm nhịp tim
- + Đối kháng với tăng nhịp tim do gắng sức
- + Làm tăng thể tích tâm thất và kéo dài thời kỳ tâm thu
- + Làm hạ huyết áp trên người tăng huyết áp
- + Tiết kiệm sử dụng oxy cho cơ tim (tác dụng chính)

#### – Chống chỉ định

- + Người có suy tâm thất trái vì có thể gây truy mạch đột ngột
- + Không ngừng thuốc đột ngột vì có thể gây hiện tượng “bật lại ” gây nhồi máu cơ tim, đột tử.

– **Chế phẩm:** Timolol, Metoprolol, Atenolol, Propranolol...( tham khảo bài thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật )

### 2.2.2. Thuốc chẹn kênh calci

–  $\text{Ca}^{++}$  vào tế bào cơ tim theo kênh chậm. Trong hiệu thế hoạt động của tim  $\text{Ca}^{++}$  có vai trò đặc biệt trong khử cực của nút dẫn nhịp, nút xoang và nút nhĩ thất.  $\text{Ca}^{++}$  gắn vào troponin, làm mất hiệu quả ức chế của troponin trên bộ co thắt, do đó actin và myosin tương tác với nhau để gây ra co cơ tim.

– Thuốc chẹn kênh calci làm ức chế  $\text{Ca}^{++}$  đi vào tế bào cơ tim, do đó làm giảm lực co bóp của cơ tim, làm chậm nhịp tim và giảm dẫn truyền nhĩ thất (xem thêm bài thuốc điều trị tăng huyết áp)

#### 2.2.2.1. Cơ chế tác dụng chống cơn đau thắt ngực của thuốc

– Thuốc chẹn kênh calci làm giảm lực co bóp của cơ tim, làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim (cơ chế chính).

– Trên thành mạch, làm giãn mao động mạch, giảm sức cản ngoại biên, giảm huyết áp và giảm áp lực tâm thất, giảm nhu cầu oxy.

– Đối kháng với co thắt mạch vành, nên tác dụng tốt với cơn đau thắt ngực do co mạch vành.

– Phân phối lại máu trong cơ tim có lợi cho vùng dưới nội mạc (là vùng rất nhạy cảm với thiếu máu )

#### 2.2.2.2. Chỉ định

– Dự phòng và điều trị cơn đau thắt ngực, đặc biệt tốt với cơn đau thắt ngực do co mạch vành ( cơn đau thắt ngực Prinzmetal **là chỉ định tốt nhất**)

- Cơn đau thắt ngực do co thắt không ổn định (tác dụng giống thuốc chẹn  $\beta$ )  
(có thể dùng phối hợp với nitrat)

#### 2.2.2.3. Tác dụng không mong muốn

- Nhức đầu, cơn bốc hỏa, tụt huyết áp tư thế đứng
- Nặng hơn: nhịp tim chậm, nhĩ thất phân ly, suy tim xung huyết, ngừng tim

#### **2.2.2.4. Cách dùng và liều lượng**

##### **– Nifedipin**

Uống 10 – 20mg/lần, ngày 3 lần. Tác dụng sau uống 20 phút và kéo dài 12 giờ,  $t/2 = 4$  giờ.

Viên nang: 10mg

Viên nén 10mg, 20mg, 60mg

##### **– Diltiazem**

Điều trị dự phòng cơn đau thắt ngực, kể cả đau thắt ngực kiểu Prinzmetal. uống 30mg/lần, 3 lần/ngày (trước ăn), tác dụng sau 30 phút,  $t/2$  là 6 – 8 giờ.

Viên nén: 30mg, 60mg

##### **– Verapamil**

Điều trị đau thắt ngực các dạng, uống 80 – 160mg/lần, ngày 3 lần. Tác dụng sau uống 30 phút,  $t/2$  là 2 – 6 giờ.

Viên nén hay viên bao: 40mg, 80mg, 120mg

Ống 2ml = 5mg, 20ml = 50mg

##### **– Nicardipin**

Điều trị cơn đau thắt ngực ổn định, uống 20 - 40mg/lần, ngày 3 lần Tác dụng sau 20 phút,  $t/2$  là 2 – 3 giờ.

Viên nang: 20mg, 30mg, 40mg

Nang tác dụng kéo dài: 50mg

Viên nén: 20mg

– **Các thuốc khác trong nhóm** : tham khảo trong bài thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật

### **2.3. Các thuốc mới đang nghiên cứu**

– Yếu tố phát triển nội mạc mạch (VEGF: vascular endothelial growth factor) nhằm phát triển các mạch bàng hệ cho vùng thiếu máu

– Trimetazidin (vastarel) duy trì chuyển hoá năng lượng ở các tế bào bị thiếu oxy hoặc thiếu máu do thuốc ngăn ngừa sự giảm sút mức ATP trong tế bào, vì vậy đảm bảo được chức phận của các bơm ion qua màng tế bào, duy trì được hằng định nội môi. Dùng dài ngày. viên nén 20mg, uống 1 viên/lần vào bữa ăn, ngày 2 - 3 lần

### **LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và chỉ định của các nitrat ?
2. Trình bày tác dụng, chỉ định của các thuốc phòng cơn đau thắt ngực ?



## **THUỐC LỢI NIỆU**

Mục tiêu:

1. Hiểu và phân tích được quá trình vận chuyển của một số ion qua thận.
2. Trình bày tác dụng và cơ chế, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều lượng của thuốc lợi niệu làm giảm kali máu.
3. Trình bày tác dụng và cơ chế, chỉ định và liều dùng của thuốc lợi niệu giữ kali máu.

## 1. Đại cương

– Thuốc lợi niệu là thuốc làm tăng thải trừ  $\text{Na}^+$ , kèm theo sự thải trừ nước lấy từ dịch ngoài tế bào.

– Ngoài tác dụng ức chế chọn lọc tái hấp thu  $\text{Na}^+$ , các thuốc còn ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự bài xuất của một số điện giải khác:  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , acid uric... và gây ra các rối loạn khi dùng kéo dài.

– Để hiểu cơ chế và các tác dụng không mong muốn của thuốc lợi niệu, cần nhắc lại quá trình vận chuyển của một số ion qua thận

### 1.1. Vận chuyển $\text{Na}^+$

– Ở ống lượn gần  $\text{Na}^+$  được tái hấp thu khoảng 70 – 80%. Các chất hữu cơ hoà tan (đường, acid amin), các anion (acetat, phosphat, citrat,  $\text{Cl}^-$ ) và bicarbonat cũng được tái hấp thu ở đây.

– Ở nhánh lên của quai henle  $\text{Na}^+$  tiếp tục được tái hấp thu khoảng 15 – 20% theo cơ chế cùng vận chuyển  $1\text{Na}^+$ ,  $1\text{K}^+$  và  $2\text{Cl}^-$ .

– Ở ống lượn xa  $\text{Na}^+$  được tái hấp thu 0 – 10% và phụ thuộc vào bài xuất  $\text{K}^+$  và  $\text{H}^+$

Kết quả sau khi lọc qua cầu thận  $\text{Na}^+$  được tái hấp thu tới 98 – 99%

### 1.2. Vận chuyển $\text{K}^+$

$\text{K}^+$  qua cầu thận được tái hấp thu hoàn toàn ở ống lượn gần. Còn sự có mặt của  $\text{K}^+$  trong nước tiểu là do được bài xuất ở ống lượn xa bằng các quá trình sau:

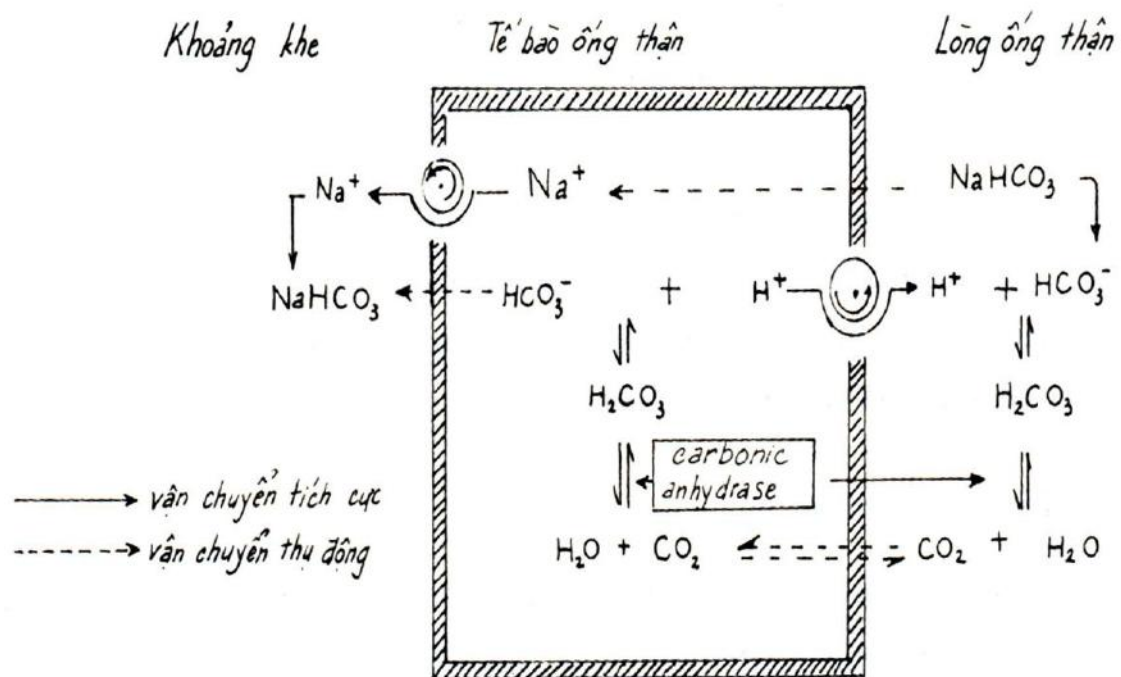
– Ảnh hưởng của aldosteron: thải  $\text{K}^+$  và tái hấp thu  $\text{Na}^+$

– Ảnh hưởng của trạng thái thăng bằng acid – base: nhiễm acid có tăng thải trừ  $\text{H}^+$  (trao đổi với hấp thu  $\text{Na}^+$ ) và giảm bài xuất  $\text{K}^+$ . Nhiễm kiềm thì ngược lại.

### 1.3. Bicarbonat

– Ở ống lượn gần, 4/5 bicarbonat lọc qua cầu thận được tái hấp thu nhờ enzym CA.

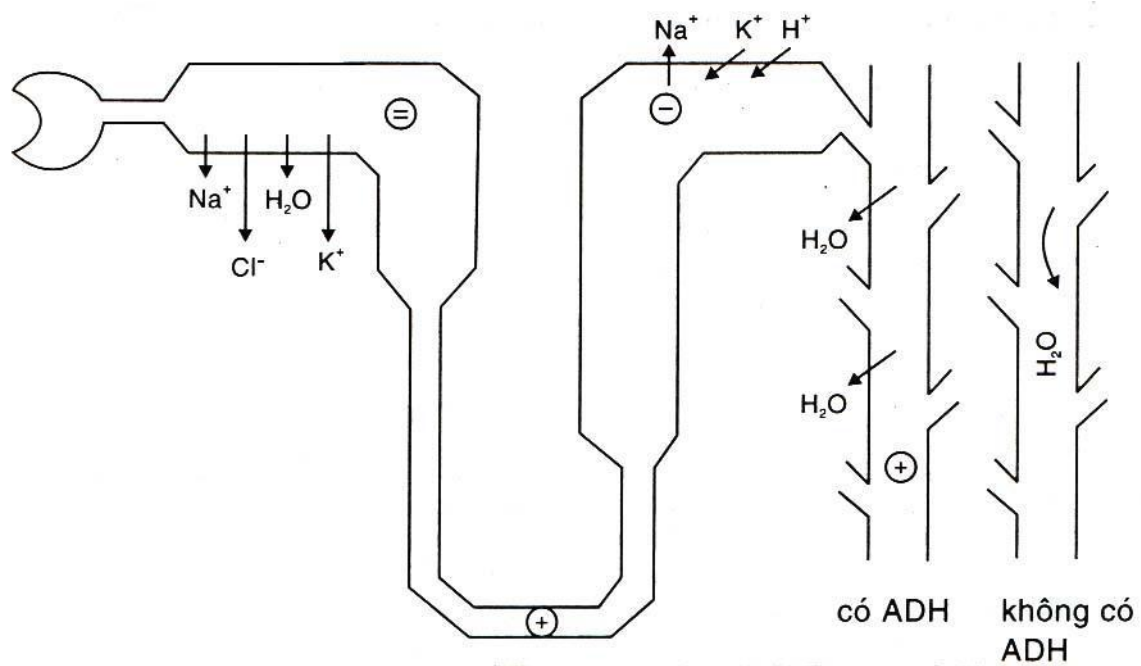
– Phần còn lại được tái hấp thu ở ống lượn xa.



**Tái hấp thu bicarbonat ở ống lượn gần**

#### 1.4. Vận chuyển nước

- Ở ống lượn gần, nước tái hấp thu thụ động theo các chất điện giải, nước tiểu ở đây đẳng trương.
- Tại nhánh xuống của quai henle, nước được tái hấp thu đơn thuần, nước tiểu ở đây ngày càng ưu trương.
- Tại nhánh lên của quai henle, chỉ có Na<sup>+</sup> được tái hấp thu, nước không được hấp thu, nước tiểu dần trở thành nhược trương. Vì vậy, phần cuối của nhánh lên và phần đầu của ống lượn xa được gọi là đoạn pha loãng.



### ***Vận chuyển nước và điện giải ở đơn vị thận***

= : Nước tiểu đẳng trương

+ : Ưu trương

- : Nhược trương

– Tại ống góp, hấp thu nước phụ thuộc vào ADH: khi có mặt ADH, nước được tái hấp thu không kèm ion, nước tiểu cô đặc dần và trở nên ưu trương. Khi không có ADH nước không được hấp thu, nước từ ống lượn xa đến giữ nguyên là nhược trương.

Như vậy, cầu thận lọc 130ml/phút và bài xuất nước tiểu là 1ml/phút. Tức là > 99% nước tiểu đã lọc qua cầu thận được tái hấp thu. Vậy, muốn có tác dụng lợi niệu mạnh không phải là làm tăng sức lọc cầu thận mà cần *ức chế quá trình tái hấp thu của ống thận*.

## **2. Các thuốc lợi niệu : các thuốc lợi niệu được chia thành 2 nhóm lớn:**

– Thuốc lợi niệu làm giảm  $K^+$  máu (tăng thải  $K^+$  )

– Thuốc lợi niệu giữ  $K^+$  máu (giảm thải trừ  $K^+$  )

Ngoài ra còn loại thuốc lợi niệu thẩm thấu, không gây rối loạn ion

### **2.1. Thuốc lợi niệu làm giảm $K^+$ máu**

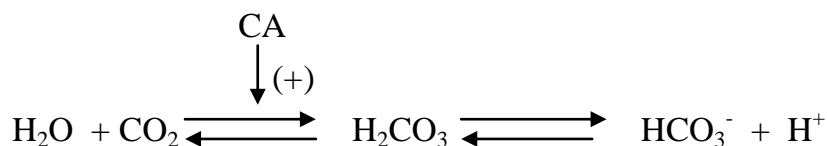
Các thuốc làm tăng thải  $Na^+$  ở đoạn trên của ống lượn, do đó ở đoạn cuối của ống lượn có phản ứng tăng thải  $K^+$  để giữ  $Na^+$ , gây giảm  $K^+$  máu và làm tăng độc tính của thuốc loại digitalis khi dùng cùng

### 2.1.1. Thuốc phong toả carbonic anhydrase (CA)

Thuốc được gọi là sulfamid lợi niệu, vì có nhóm sulfonamid –  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  trong công thức.

#### 2.1.1.1. Tác dụng và cơ chế

– Ở ống lượn gần, trong tế bào ống thận, CA làm giải phóng  $\text{H}^+$  vào lòng ống thận theo phản ứng sau:



Bình thường  $\text{H}^+$  bài xuất vào lòng ống thận trao đổi với  $\text{Na}^+$  và  $\text{Na}^+$  được tái hấp thu. Khi CA bị phong toả, lượng  $\text{H}^+$  bài xuất giảm,  $\text{Na}^+$  không được tái hấp thu,  $\text{Na}^+$  thải trừ ra nước tiểu dưới dạng bicarbonat, **kéo theo nước** gây lợi niệu.

Do sự bài xuất tranh chấp giữa  $\text{H}^+$  và  $\text{K}^+$ , nên khi thiếu  $\text{H}^+$  thì  $\text{K}^+$  sẽ bị tăng thải trừ.

Như vậy, thuốc làm tăng thải trừ  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  và bicarbonat, do đó gây giảm  $\text{K}^+$  máu và nhiễm acid chuyển hoá.

– Tại thận kinh trung ương và mắt cũng có enzym CA. Thuốc ức chế enzym này làm giảm tiết thủy dịch của mắt và giảm sản xuất dịch não tủy ở thận kinh trung ương.

#### 2.1.1.2. Dược động học

Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua tiêu hoá.  $t_{1/2}$  khoảng 3 – 6 giờ. Tập trung nhiều ở những nơi có chứa enzym CA. Thuốc tiết vào sữa gây tác dụng không mong muốn nguy hiểm cho trẻ. Thuốc thải qua thận ở dạng không chuyển hoá.

#### 2.1.1.3. Tác dụng không mong muốn

– Gây acid máu, giảm dự trữ kiềm, làm cho tác dụng của thuốc bị giảm nếu dùng nhiều lần gần nhau, do đó cần dùng ngắt quãng.

– Giảm  $\text{K}^+$  máu gây mệt mỏi hoặc gây nhiễm độc nếu đang điều trị bằng digitalis

#### 2.1.1.4. Chỉ định

Vì có nhiều thuốc lợi niệu tốt hơn nên hiện nay thuốc này không được dùng với mục đích lợi niệu. Chỉ định của thuốc liên quan đến tác dụng thải bicarbonat và tác dụng ngoài thận:

– Điều trị tăng nhãn áp do thuốc làm giảm tiết dịch nhãn cầu.

– Điều trị chứng động kinh ( vì làm giảm tạo thành dịch não tủy và chống co giật)

#### 2.1.1.5. Chống chỉ định

– Bệnh tim phổi mạn tính, bệnh phổi mạn tính có suy hô hấp và tăng  $\text{CO}_2$  máu.

– Xơ gan, suy gan, vì thuốc gây acid máu, dễ xuất hiện hôn mê gan.

#### 2.1.1.6. Cách dùng và dạng thuốc

**Acetazolamid** (BD : diamox, fonurid)

- Viên nén: 125mg, 250mg
  - + Điều trị cao nhãn áp (glocôm) : người lớn uống 250mg/lần, ngày 4 lần, liều duy trì tùy theo đáp ứng của người bệnh. Trẻ em uống 10 – 15mg/kg/ngày chia vài lần.
  - + Điều trị động kinh: người lớn uống 10mg/kg/ngày, chia 4 lần . Trẻ em uống bằng liều người lớn, tổng liều < 750mg/ngày.
- Ống tiêm 5ml = 500mg
  - + Điều trị glocôm tiêm tĩnh mạch 500mg để giảm ngay nhãn áp, sau đó chuyển đường uống.
  - + Lợi niệu để kiểm soát hoá nước tiểu tiêm tĩnh mạch 5mg/kg
  - + Glocôm cấp tính ở trẻ em tiêm tĩnh mạch 5 – 10 mg/kg cách 6 giờ

### **2.1.2. Nhóm thiazid (benzothiadiazid)**

#### **2.1.2.1. Tác dụng và cơ chế**

- Ức chế tái hấp thu  $\text{Na}^+$ , kèm theo  $\text{Cl}^-$  ở đoạn pha loãng (phần cuối nhánh lên quai henle và phần đầu ống lượn xa). Thuốc thải trừ  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$  với số lượng gần ngang nhau nên gọi là thuốc lợi niệu thải trừ muối.
- Thuốc thải 5 – 10%  $\text{Na}^+$  được lọc qua cầu thận, thuộc loại lợi niệu trung bình
- Làm tăng thải  $\text{K}^+$  theo 2 cơ chế:
  - + Do ức chế enzym CA, làm giảm bài tiết  $\text{H}^+$ , nên tăng thải  $\text{K}^+$
  - + Do ức chế tái hấp thu  $\text{Na}^+$ , nồng độ  $\text{Na}^+$  tăng cao ở ống lượn xa sẽ gây bài xuất  $\text{K}^+$  để kéo  $\text{Na}^+$  trở lại.
- Thuốc không tăng thải bicarbonat, không gây acid máu
- Làm giảm bài tiết acid uric qua ống thận, nên có thể làm nặng thêm bệnh gút
- Dùng lâu làm giảm  $\text{Ca}^{++}$  niệu do tăng hấp thu  $\text{Ca}^{++}$  ở ống lượn, nên có thể phòng sỏi thận.
- Tác dụng làm hạ huyết áp của thuốc là do:
  - + Tăng thải muối gây giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào
  - + Do lượng  $\text{Na}^+$  của mô thành mạch giảm, dịch gian bào của lòng mạch giảm, làm lòng mạch rộng ra, sức cản ngoại vi giảm và huyết áp tối thiểu giảm.

#### **2.1.2.2. Chỉ định**

- Điều trị phù các loại: phù do suy tim, gan, thận, thuốc có thể gây thiếu máu thai và teo thai nên không dùng cho người phù và tăng huyết áp khi có thai.
- Tăng huyết áp: dùng riêng hoặc cùng với các thuốc hạ huyết áp khác
- Tăng calci niệu không rõ nguyên nhân

#### **2.1.2.3. Tác dụng không mong muốn:** nếu dùng thuốc kéo dài có thể gây:

- Hạ  $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$  máu, gây mệt mỏi, chán ăn, nhức đầu, buồn nôn, chuột rút.
- Tăng acid uric máu gây cơn đau của bệnh.
- Làm nặng thêm đái đường tuy do thuốc làm giảm giải phóng insulin.

#### **2.1.2.4. Chống chỉ định**

– Giảm  $K^+$  máu trên bệnh nhân xơ gan (vì dễ gây hôn mê gan), bệnh nhân đang điều trị bằng digitalis (vì làm tăng độc tính của digitalis).

- Bệnh gút, dị ứng với thuốc
- Suy gan, thận, không dung nạp sulfamid

#### **2.1.2.5. Chế phẩm và liều lượng**

– **Hydrochlorothiazid** (hypothiazid)

Điều trị cao huyết áp: người lớn uống ban đầu 12,5 - 25mg/ngày (1 lần vào buổi sáng hay chia 2 lần). Nên dùng liều thấp vì tác dụng chống tăng huyết áp không tăng khi tăng liều. Không dùng quá 50mg/ngày.

Viên nén: 25mg, 50mg, 100mg

– **Clorothiazid:**

+ Điều trị tăng huyết áp: người lớn uống 125 - 250mg/ngày uống 1 lần hay chia 2 lần. Nên dùng liều thấp, không quá 500mg/ngày (dùng liều 500mg /ngày nên kết hợp với một thuốc hạ áp khác). Chỉ tiêm trong trường hợp không uống được (tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp). Trẻ em uống 10 - 20mg/kg/ngày. Không dùng tiêm cho trẻ em

Viên nén: 0,25g, 0,5g

Lọ bột pha tiêm: 0,5g

Hỗn dịch uống chứa 0,25g/5ml

– **Hydroflumethiazid**

+ Điều trị phù: liều 12,5 – 25mg/lần, ngày 2 lần

+ Tăng huyết áp: 25mg/lần, ngày 2 – 3 lần.

+ Tăng calci niệu: liều 100mg/ngày

Viên nén 25mg, 50mg

– **Chế phẩm mới:**

Chronexan: viên 20mg, uống liều duy nhất 10 - 40 mg vào buổi sáng

Hygroton: viên 25mg, uống 1 - 2 viên, 1 lần vào buổi sáng.

#### **2.1.3. Thuốc lợi niệu tác dụng mạnh hay thuốc lợi niệu “quai”**

Thuốc tác dụng ở đoạn phình to của nhánh lên quai henle, đoạn này tái hấp thu 35% lượng  $Na^+$ ,  $Cl^-$  của nước tiểu ban đầu. Vì vậy, tác dụng lợi niệu của thuốc trong nhóm mạnh hơn các nhóm đã biết.

Có 3 thuốc thường dùng là furosemid, acid etacrynic và bumetanid

##### **2.1.3.1. Tác dụng và cơ chế**

– Ức chế cơ chế cùng vận chuyển của  $1 \text{ Na}^+$ ,  $1 \text{ K}^+$  và  $2 \text{ CL}^-$  ở đoạn phình to của nhánh lên quai henle, do đó làm tăng thải  $\text{Na}^+$ ,  $\text{CL}^-$  (gần ngang nhau) và  $\text{K}^+$  (ít hơn thiazid).

– Furosemid và bumetanid có tác dụng ức chế CA (nhưng yếu).

– Gây tăng thải  $\text{H}^+$ , nhưng pH nước tiểu ít thay đổi

– Làm tăng thải trừ  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ , nên có thể dùng điều trị tăng calci máu triệu chứng.

Kết quả, các thuốc lợi niệu “quai” có thể thải trừ tới 30% lượng nước tiểu lọc qua cầu thận, nhiều hơn lượng nước được hấp thu ở quai henle.

Là nhóm thuốc có tác dụng lợi niệu mạnh nhất hiện nay.

#### **2.1.3.2. Tác dụng không mong muốn**

– Do thải nhanh nước và điện giải nên gây mệt mỏi, chuột rút, tiền hôn mê gan, hạ huyết áp.

– Tăng acid uric, tăng đường máu

– Dùng lâu gây nhiễm kiềm giảm  $\text{CL}^-$  hoặc nhiễm kiềm giảm  $\text{K}^+$  (do tăng thải trừ  $\text{CL}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ )

– Do tăng thải trừ  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , làm hạ  $\text{Mg}^{++}$  máu (dễ gây loạn nhịp tim) và hạ  $\text{Ca}^{++}$  máu (có thể gây co cứng).

– Độc với dây VIII, có thể gây điếc (đặc ứng). Do đó, không dùng cùng kháng sinh nhóm aminoglycosid.

– Ngoài ra còn gặp: rối loạn tiêu hoá, giảm số lượng hồng cầu, rối loạn chức năng thận...

#### **2.1.3.3. Chỉ định**

– Điều trị phù các loại và tăng huyết áp như thiazid

– Thuốc có tác dụng nhanh nên được dùng trong cấp cứu: cơn phù nặng, phù phổi cấp, cơn tăng huyết áp, tăng calci huyết cấp.

– Điều trị đái nhạt trên bệnh nhân không đáp ứng với Vasopressin và clopropamid.

#### **2.1.3.4. Chống chỉ định**

– Dị ứng với thuốc

– Tiền hôn mê hay hôn mê gan

– Vô niệu hay suy thận

#### **2.1.3.5. Chế phẩm và liều lượng**

– *Acid etacrynic*

+ Hấp thu nhanh qua tiêu hoá. Tác dụng sau uống 30 phút, sau tiêm tĩnh mạch 5 phút.  $t/2 < 1$  giờ, thải 40% qua nước tiểu ở dạng không chuyển hoá.

+ Liều trên người lớn

Điều trị phù liều khởi đầu uống 50mg/ngày, tăng dần tới liều 50 – 150mg/ngày.

Điều trị phù phổi cấp uống liều ban đầu cao hơn và tối đa 200mg/lần, ngày 2 lần.



Điều trị tăng huyết áp thường uống 25mg/ngày (không được quá 50mg/ngày)

Liều tiêm tĩnh mạch: 50 – 100mg/ngày (1lần) nếu 2 lần phải đổi vị trí để tránh gây viêm tĩnh mạch huyết khối.

+ Liều cho trẻ em: chỉ dùng cho trẻ lớn, liều uống 1mg/kg (25mg) và tăng dần đến khi đạt hiệu quả.

Cách pha dung dịch tiêm tĩnh mạch: pha 1 ống bột với 50ml dung dịch glucose 5% hoặc natriclorua 0,9%. Không tiêm vào bắp hay dưới da vì gây đau và gây kích ứng nơi tiêm.

Viên nén: 25mg, 50mg

Lọ 50mg dạng bột dùng tiêm tĩnh mạch

#### – **Furosemid** (*lasix, trofurit*)

+ Hấp thu nhanh qua tiêu hoá. Tác dụng xuất hiện nhanh (5 phút sau tiêm tĩnh mạch), 30 phút sau khi uống, và hết tác dụng sau 4 – 6 giờ.

+ Liều điều trị phù:

Người lớn uống 20 – 60mg/ngày. Trường hợp cấp cứu hay không uống được thì tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch chậm 20 – 40mg/ngày hoặc cao hơn. Trong phù phổi cấp liều đầu 40mg, nếu không kết quả sau 1 giờ, liều tăng lên 80mg

Trẻ em uống 1 – 3mg/kg/ngày (tối đa 40mg/ngày).. Tiêm tĩnh mạch 0,5 – 1,5mg/kg/ngày (tối đa 20mg/ngày).

+ Điều trị tăng huyết áp: uống 40 – 80mg/ngày, đơn độc hay phối hợp với thuốc khác.

+ Điều trị tăng calci máu uống 120mg/ngày, chia 2 – 3 lần

Thuốc tiêm: 20mg/2ml

Viên nén: 20mg, 40mg, 80mg

#### – **Bumetanid** (*bumex*)

Mạnh hơn furosemid 40 lần

Điều trị cao huyết áp uống 0,5 - 2 mg/ngày vào buổi sáng.

Tiêm bắp hay tĩnh mạch 0,5 - 1mg./ngày

Viên nén: 0,5mg, 1mg, 2mg

Ống 2ml = 0,5mg, 1mg

## 2.2. Thuốc lợi niệu giữ kali máu (giảm thải trừ $K^+$ )

– Các thuốc tác dụng ở phần cuối ống lượn xa. Tác dụng ức chế hấp thu  $Na^+$ , giảm bài xuất  $K^+$ . Đồng thời tăng thải trừ bicarbonat và giảm bài xuất  $H^+$ , gây nước tiểu nhiễm kiềm.

– Các thuốc nhóm này không dùng một mình, vì tác dụng thải  $Na^+$  yếu và gây tai biến bất lợi là tăng  $K^+$  máu. Trong điều trị thường phối hợp với các thuốc lợi niệu giảm  $K^+$  máu

### **2.2.1. Thuốc đối kháng với aldosteron**

#### ***Spironolacton (aldacton)***

– Do công thức gần giống aldosteron, tranh chấp với aldosteron tại ống lượn xa, nên gọi là thuốc kháng aldosteron.

– Hấp thu qua tiêu hoá, tác dụng xuất hiện chậm (sau 12 – 24 giờ), không dùng khi cần tác dụng nhanh.

– Tác dụng không mong muốn: dùng lâu gây chứng vú to ở đàn ông. Ở nữ gây rối loạn kinh nguyệt.

– Liều lượng

Liều trung bình: người lớn uống 100 – 200mg/ngày chia 2 – 4 lần, trẻ em uống 1 – 3mg/kg/ngày chia 2 – 4 lần.

Cao huyết áp: người lớn uống 50 - 100mg/ngày chia 2 lần (phối hợp với một thuốc hạ huyết áp).

Giảm K<sup>+</sup> máu uống 25 - 100mg/ngày.

Viên nén: 25mg, 50mg, 100mg

### **2.2.2. Thuốc không đối lập với aldosteron**

#### ***Triamteren (teriam)***

+ Tăng thải Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> do giảm tính thấm của ống lượn xa với Na<sup>+</sup>.

+ Giảm thải K<sup>+</sup> và H<sup>+</sup>, gây nhiễm toan chuyển hoá.

+ Spironolacton làm tăng tác dụng của triamteren.

+ Hấp thu hoàn toàn qua tiêu hoá, tác dụng sau uống 2 giờ, t<sub>1/2</sub> là 100 – 150 phút.

+ Người lớn uống 100mg/lần, ngày 2 lần (tối đa ≤ 300mg/ngày). Trẻ em uống liều 2 – 4 mg/kg/ngày hoặc cách ngày.

+ Có thể gây buồn nôn, nôn, chuột rút, ngủ gà.

+ Viên nang hay nén: 50mg, 100mg

#### ***Amilorid (modamid)***

+ Thải Na<sup>+</sup> và giữ K<sup>+</sup> mạnh hơn triamteren vì thuốc tác dụng cả trên ống lượn xa và ống lượn gần.

+ Tác dụng sau uống 2 giờ, kéo dài 24 giờ. Uống trong ăn để giảm tác dụng không mong muốn.

+ Uống 10mg/lần/ngày, không quá 20mg/ngày. Sau khi đạt hiệu quả, giảm dần liều và duy trì ở liều thấp hơn. Viên nén: 5mg

## **2.3. Các thuốc lợi niệu khác**

### **2.3.1. Thuốc lợi niệu thẩm thấu**

Thuốc lợi niệu thẩm thấu là những thuốc:

Được lọc tự do qua cầu thận

Được hấp thu có giới hạn khi qua ống thận

Hầu như không có hoạt tính dược lý

Hiện nay chỉ có “**mannitol**” là hay được dùng

– **Tác dụng**

+ Sau khi tiêm vào tĩnh mạch, thuốc làm tăng áp lực thẩm thấu của huyết tương. Thuốc thải qua cầu thận và chỉ có khoảng 10% được tái hấp thu ở ống thận, do đó làm tăng áp lực thẩm thấu trong ống thận, ức chế tái hấp thu nước, gây lợi niệu. Vì vậy, thuốc chủ yếu được dùng theo đường tĩnh mạch để gây lợi niệu.

+ Thuốc còn được dùng để giảm áp lực nội sọ và áp lực nhãn cầu.

– **Chỉ định**

+ Thiếu niệu sau mổ, sau chấn thương

+ Gây lợi niệu để tăng thải chất độc hay thuốc qua đường thận

+ Tăng áp lực nội sọ

(Do không làm tăng thải  $\text{Na}^+$  nên không dùng được trong các chứng phù.)

– **Chống chỉ định**

+ Mất nước trong tế bào

+ Suy tim

+ Phù phổi, xuất huyết phổi

+ Suy thận nặng

+ Thiếu niệu hay vô niệu sau khi làm test với manitol

– **Chế phẩm và liều lượng**

+ Dung dịch 5%, 10%, 20%, 25%. Đóng chai 100ml, 250ml, 500ml.

+ Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch với liều tùy chỉ định. Trước khi dùng phải chắc chắn bệnh nhân không bị mất nước.

**2.3.2. Nhóm xanthin**

Là các alkaloid gồm cafein, theobromin, theophyllin.

– **Cơ chế tác dụng**

+ Thuốc làm tăng khối lượng máu do tim phát ra (nhất là khi tim bị suy), tăng lượng máu qua thận, tăng sức lọc cầu thận.

+ Ngoài ra thuốc còn làm tăng thải  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  ở ống thận, do làm giảm tái hấp thu những chất này.

– **Chỉ định**

Tác dụng lợi niệu yếu nên ít khi dùng một mình. Hiệp đồng tác dụng với thuốc lợi niệu loại phong tỏa carbonic anhydrase. Tác dụng rõ khi phù tim mà chức phận thận còn tốt.

– **Cách dùng và liều lượng**

+ **Theophyllin**: người lớn uống ngày 3 lần, mỗi lần 1 – 2 viên hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 1 – 2 ống/ngày. Trẻ em 10 – 15mg/kg/ngày.

Viên nén: 0,1g

Ống tiêm 5ml = 208mg, 1ml = 104mg

+ **Theobromin**: uống 0,5g/lần, ngày 2 – 4 lần

### 3. Các rối loạn và tai biến khi dùng thuốc lợi niệu

– Rối loạn trao đổi nước và điện giải: thường gặp các rối loạn của  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$  và thăng bằng toan kiềm như trong bài đã trình bày.

– Những rối loạn chuyển hoá không liên quan đến tác dụng lợi niệu

+ Nhóm thiazid, acid etacrynic có thể gây đái tháo đường hoặc xuất hiện đái tháo đường trên bệnh nhân tiền đái tháo đường hoặc hôn mê tăng đường huyết ở bệnh nhân đang điều trị.

+ Nhóm thiazid, acid etacrynic, acetazolamid làm tăng acid uric máu do ức chế thải trừ

+ Rối loạn chuyển hoá calci: thiazid làm giảm calci trong nước tiểu và tăng calci trong máu. Furocemid, acid etacrynic, acetazolamid, triamteren làm tăng thải calci, dễ tạo sỏi trong đường niệu.

### LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định và chống chỉ định của thuốc lợi niệu giảm kali máu ?
2. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định và chống chỉ định của thuốc lợi niệu giữ kali máu ?
3. Trình bày tác dụng, chỉ định và chống chỉ định của thuốc lợi niệu thẩm thấu?
4. Trình bày các rối loạn và tai biến khi dùng thuốc lợi niệu ?

## THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN TIÊU HOÁ

Mục tiêu:

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của thuốc kháng histamin  $H_2$  và thuốc ức chế “bơm proton”.
2. Trình bày tác dụng, chỉ định và liều dùng của thuốc gây nôn và chống nôn.
3. Trình bày tác dụng, chỉ định và liều dùng của thuốc lợi mật và thông mật.
4. Trình bày tác dụng và liều dùng của thuốc nhuận tràng và tẩy tràng.
5. Trình bày chỉ định và liều dùng của các thuốc chống co thắt ruột.
6. Trình bày tác dụng, chỉ định và liều dùng của các thuốc chống tiêu chảy.

## **1. Thuốc chữa viêm loét dạ dày**

### **1.1. Đại cương**

#### **1.1.1. Cơ chế bệnh sinh**

– Loét dạ dày là sự mất cân bằng giữa các yếu tố xâm hại và các yếu tố bảo vệ niêm mạc dạ dày.

+ Các yếu tố xâm hại gồm : HCL, pepsin và vi khuẩn *Helicobacter pylori* (HP)

+ Các yếu tố bảo vệ niêm mạc tại chỗ gồm : bicarbonat, chất nhày và PG.

+ Bình thường bài tiết chất nhày tương đương bài tiết HCL, pepsin nên dịch vị có thể tiêu hoá thức ăn nhưng không gây tổn thương niêm mạc dạ dày.

+ Khi bài tiết chất nhày giảm, niêm mạc dạ dày dễ bị ăn mòn, gây hội chứng loét dạ dày. Chất nhày còn có tác dụng bôi trơn, làm cho thức ăn được vận chuyển dễ dàng.

– Trong các yếu tố xâm hại, vi khuẩn *helicobacter pylori* là quan trọng nhất. Đây là một xoắn khuẩn sống trong niêm mạc dạ dày. Chúng có khả năng hóa giải chất acid trong dạ dày, nên có thể phát triển nhanh chóng trong môi trường có độ acid rất cao. Vi khuẩn gây tổn thương niêm mạc dạ dày bằng cách tiết ra enzym phá hủy lớp nhày bảo vệ niêm mạc dạ dày, tạo điều kiện cho HCL trong dịch dạ dày có dịp tấn công và tàn phá tế bào dạ dày một cách trực tiếp. Đây là lý do giải thích, tại sao người có nhiễm *Helicobacter pylori* sẽ dễ bị loét dạ dày hơn nếu họ uống các thuốc CVPS.

Như vậy, bất cứ một tác nhân nào làm gia tăng yếu tố xâm hại hoặc giảm yếu tố bảo vệ đều có thể gây viêm loét dạ dày.

#### **1.1.2. Nguyên tắc điều trị**

– Chống các yếu tố xâm hại:

Các kháng sinh để diệt vi khuẩn HP: amoxicilin, clarithromycin, tetracyclin, dẫn xuất 5 nitro imidazol.

Các thuốc kháng acid (magnesi hydroxyd, nhôm hydroxyd...) và các thuốc làm giảm tiết acid (thuốc kháng  $H_2$ , ức chế bơm proton) giúp vết loét liền sẹo.

– Bảo vệ niêm mạc dạ dày: sucralfat, bismuth dạng keo, chất giống PG (misoprostol)...

– Ngoài ra cũng có thể dùng : thuốc giảm đau thuốc chống trào ngược...

#### **1.1.3. Sinh lý bài tiết của dạ dày ( xem lại sinh lý học)**

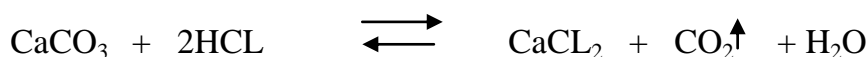
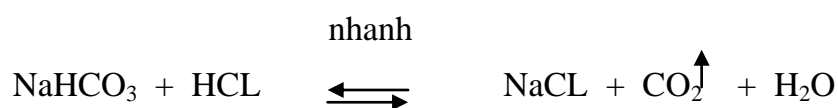
## 1.2. Các thuốc điều trị viêm - loét dạ dày

### 1.2.1. Thuốc kháng acid

Là những thuốc có tác dụng trung hoà dịch vị dạ dày, nâng PH của dạ dày lên gần 4. Thuốc kháng acid chứa  $Al^{3+}$ ,  $Mg^{++}$  hoặc  $Ca^{++}$  rất ít được hấp thu. Người có giảm hay suy thận  $Al^{3+}$  có thể tích lũy gây loãng xương, bệnh não, bệnh cơ.

#### 1.2.1.1. Thuốc kháng acid có tác dụng toàn thân

– Thường dùng là natribicarbonat ( $NaHCO_3$ ) hoặc calcicarbonat ( $CaCO_3$ ), vào dạ dày thuốc gây các phản ứng sau:



– Nhược điểm:

+ Giải phóng nhanh  $CO_2$  làm căng dạ dày, dễ gây chảy máu và nặng có thể thủng ổ loét.

+ Dùng lâu gây kiềm máu

+ Giữ  $Na^+$  dễ gây phù, tăng huyết áp hoặc tăng  $Ca^{++}$  máu nếu dùng  $CaCO_3$ .

+ Tác dụng nhanh, nhưng chóng hết, dẫn tới tiết acid hồi ứng (rebound). Nên nay đã rất ít dùng.

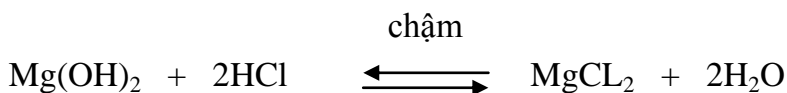
– Liều lượng: uống sau ăn 2 - 3 giờ hoặc lúc lên cơn đau 2 - 5g/ngày chia 3 lần.

Viên : 0,5g, 1g

#### 1.2.1.2. Thuốc kháng acid có tác dụng tại chỗ

– *Magnesi hydroxyd*  $Mg(OH)_2$

+ Thuốc vào dạ dày gây phản ứng



+ Thuốc rất ít tan trong nước, xuống ruột non  $Mg^{++}$  tác động với các anion phosphat  $(PO_4)^{3-}$  và  $(CO_3)^{2-}$  tạo thành các muối rất ít tan hoặc không tan, do đó tránh được nhiễm kiềm máu, kể cả dùng lâu.

+  $Mg^{++}$  giữ nước nên dùng lâu gây nhuận tràng.

+ Uống 300 – 600 mg/ngày (1 – 3 giờ sau ăn, mỗi đợt 4 – 6 tuần).

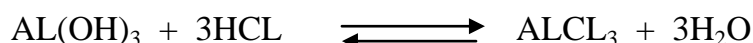
Hỗn dịch 5ml = 40mg, 5ml = 800mg, 5ml = 1,2g.

Viên nén : 300mg

– **Nhôm hydroxyd**  $\text{Al}(\text{OH})_3 - \text{Al}_2(\text{OH})_6$

+ Thuốc vào dạ dày gây phản ứng

chậm



+ Là chất keo, tác dụng trung hoà yếu, nên không gây tăng tiết acid hồi ứng.  
Dạng nhũ dịch nước 1ml trung hoà được 1,2 – 2,5 mEq acid.

+ Dùng lâu thuốc sẽ:

Kết hợp với protein niêm mạc ruột, làm săn, gây táo bón.

Kết tủa pepsin do đó tác dụng tốt trong điều trị loét do tăng pepsin

Ở ruột tạo phosphat nhôm không tan, không bị hấp thu, thải trừ theo phân, tránh được sự hấp thu base, không gây kiềm máu. Do phosphat bị thải trừ, cơ thể phải huy động phosphat từ xương ra, dễ gây nhuyễn xương, nên phải có chế độ ăn nhiều phosphat và protein.

– **Chế phẩm kết hợp : gồm magnesi hydroxyd và nhôm hydroxyd**

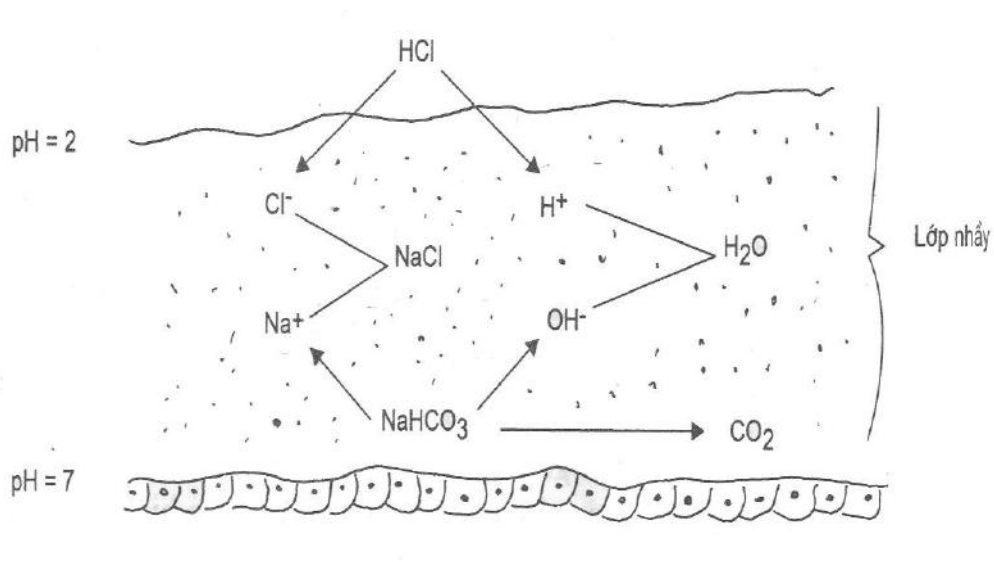
+ Do nhôm hydroxyd gây táo bón nên trong điều trị thường kết hợp với magnesi hydroxyd, chế phẩm kết hợp hay dùng có:

Viên maalox: viên nén gồm 0,4g nhôm hydroxyd + 0,4g magnesi hydroxyd, uống 1 - 2 viên/lần sau ăn 30 phút - 1 giờ, ngày 3 - 4 lần .

Dịch treo uống lọ 250ml (cứ 100ml có 3,49g nhôm hydroxyd + 3,99g magnesi hydroxyd dưới dạng gel ), uống 1 thìa canh sau ăn hay khi cơ cơn đau.

Maalox Plux : viên nén gồm 200mg nhôm hydroxyd + 200mg magnesi hydroxyd + 25mg simethicon, uống ngày 4 lần, mỗi lần 2 – 4 viên sau ăn 1/2 – 1 giờ hoặc trước ngủ tối

Các thuốc trên nâng được PH dạ dày lên 4, giúp tái tạo niêm mạc thuận lợi. Song thời gian tác dụng chỉ 15 – 30 phút nên phải dùng nhiều lần trong ngày.



*Vai trò trung hoà acid của  $\text{NaHCO}_3$  tại lớp nhầy ở niêm mạc dạ dày*

### **1.2.2. Thuốc làm giảm bài tiết HCL và pepsin của dạ dày**

#### **1.2.2.1. Thuốc kháng histamin $\text{H}_2$**

##### **– Cơ chế tác dụng**

Do công thức gần giống với histamin, các thuốc tranh chấp với histamin tại receptor  $\text{H}_2$  ở tế bào thành dạ dày, làm ngăn cản bài tiết dịch vị do các nguyên nhân gây tăng tiết histamin tại dạ dày.

Receptor  $\text{H}_2$  có ở nhiều mô, nhưng thuốc chỉ tác dụng chủ yếu tại các receptor  $\text{H}_2$  tại dạ dày.

##### **– Tác dụng**

- + Ức chế tiết dịch acid cơ sở của dạ dày
- + Giảm tiết dịch vị acid được kích thích bởi thức ăn, gastrin, cường phó giao cảm.
- + Lượng pepsin do dạ dày sản xuất ra cũng giảm theo
- + Tác dụng của thuốc kháng histamin  $\text{H}_2$  phụ thuộc vào liều lượng. Thuốc làm giảm tiết cả số lượng và nồng độ HCL của dịch vị. Tỷ lệ tạo sẹo đạt 60% sau 4 tuần và 80% sau 8 tuần.

##### **– Dược động học**

+ Hấp thu gần hoàn toàn qua tiêu hoá, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 2 - 3 giờ, gắn kháng 50% vào protein huyết tương. Thuốc qua được dịch não tủy và sữa, t/2 khoảng 2 giờ với cimetidin, 2 - 3 giờ với ranitidin, 2,5 - 3,5 giờ với famotidin (với người suy thận t/2 sẽ kéo dài)

+ Uống cimetidin liều 300mg sau 4 - 5 giờ nồng độ trong máu vẫn đủ ức chế 80% sự tiết dịch vị cơ sở ở dạ dày

+ Các thuốc chuyển hoá qua gan và thải chủ yếu qua thận dưới dạng chưa



chuyển hoá.

+ Dùng đường uống hay tiêm, nồng độ thuốc đạt được trong máu tương tự.

**– Tác dụng không mong muốn**

+ Thuốc tương đối an toàn và ít có biến chứng, tuy nhiên có thể gặp:

Phân lỏng, buồn nôn, chóng mặt, nhức đầu, đau cơ (5%).

Dùng lâu và liều cao có thể gây chứng vú to ở đàn ông

Giảm bạch cầu, suy tuỷ (ít và có hồi phục).

+ Hai tai biến cần được theo dõi là:

Tiết acid hồi ứng của dạ dày sau khi ngừng thuốc (khắc phục bằng giảm liều trước khi ngừng).

Ung thư dạ dày – tá tràng: vì khi PH dạ dày giảm độ acid, sẽ tạo điều kiện cho một số vi khuẩn phát triển, tạo ra nitrosamin - một chất từ thức ăn có thể gây ung thư.

**– Tương tác thuốc**

+ Do PH dạ dày tăng làm giảm hấp thu penicilin V.

+ Cimetidin tương tác với nhiều thuốc: ức chế hoạt tính của Cyt p<sub>450</sub> nên làm tăng tác dụng và độc tính của thuốc kháng vitamin K, phenytoin, benzodiazepin, thuốc phong toả beta – adrenergic, thuốc chống trầm cảm 3 vòng....

**– Chỉ định**

+ Loét dạ dày – tá tràng

+ Hội chứng tăng tiết acid dịch vị (hội chứng Zollinger – Ellison)

+ Làm giảm tiết acid dịch vị trong các trường hợp loét đường tiêu hoá khác có liên quan đến tăng tiết dịch vị (loét thực quản, loét miệng nối dạ dày – ruột, hội chứng trào ngược dạ dày - thực quản gây loét)

– **Chống chỉ định** : người mẫn cảm với thuốc

– **Thận trọng** : phụ nữ mang thai và đang nuôi con bằng sữa

**– Cách dùng và liều lượng**

+ **Cimetidin** (BD : Tagamet) : thường dùng đường uống và tiêm

Loét dạ dày - tá tràng: người lớn uống ngày 1 lần 800mg vào buổi tối trước khi ngủ, trong 4 tuần với loét tá tràng và 6 tuần với loét dạ dày.

Hội chứng Zollinger – Ellison: uống 400mg/lần, 4 lần/ngày, trong 4 tuần

Hội chứng trào ngược dạ dày - thực quản : uống 400mg/lần, 4 lần/ngày trong 4 - 8 tuần

Dùng tiêm trong trường hợp chảy máu tiêu hoá do loét dạ dày - tá tràng: tiêm tĩnh mạch chậm (2 phút) 200mg, cách 4 - 6 giờ hoặc tiêm bắp.

Trẻ em ít dùng. Người suy thận phải giảm liều

Viên nén: 200, 300, 400, hoặc viên sủi 800mg

Siro để uống 5ml = 200mg, 300mg

Ống 2ml = 300mg

Dịch truyền 400mg trong 100ml NaCL 0,9%

(Dùng bằng đường nào thì tổng liều cũng không quá 2,4g/ngày)

+ **Ranitidin** ( BD : Zantac, raniplex)

Tác dụng tương tự cimetidin nhưng mạnh hơn 5 - 10 lần và tác dụng không mong muốn ít hơn

Liều người lớn 150mg/lần, ngày 2 lần (sáng và tối) hoặc 1 lần 300mg trước ngủ tối, trong 4 - 8 tuần

Trẻ em chưa có số liệu về liều an toàn, nên phải cân nhắc

Viên nang : 150mg, 300mg

Ống 2 ml = 50mg

Dung dịch uống 5ml = 75mg

+ **Nizatidin** (axid): người lớn uống 1 viên 300mg vào buổi tối trước ngủ tối hoặc ngày 2 lần mỗi lần 150mg.

Viên nang : 150mg, 300mg

+ **Famotidin** (pepcid)

Uống, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch cho người bệnh không uống được. Mạnh hơn 20 – 150 lần so với cimetidin và 3 – 20 lần so với ranitidin trong ức chế tiết dịch acid dạ dày.

Người lớn uống 40mg/ngày, chia 2 lần hoặc một liều 40mg/ngày vào trước ngủ tối, trong 4 - 8 tuần hoặc tiêm 20mg cứ 12 giờ 1 lần cho đến khi uống được.

Hội chứng Zollinger – Ellison cứ 6 giờ uống 20mg.

Viên nén : 20mg, 40mg

Ống tiêm 2ml = 20mg

Dịch treo uống đóng lọ 400mg (5ml = 40mg)

#### **1.2.2.2. Thuốc ức chế bơm $H^+/K^+$ - ATPase (bơm proton)**

##### **– Tác dụng và cơ chế**

###### **+ Tác dụng**

Thuốc ức chế đặc hiệu và không hồi phục  $H^+/K^+$  ATPase là “bơm proton” của tế bào thành dạ dày, do đó làm giảm tiết acid dịch vị do các nguyên nhân gây tăng tiết.

Thuốc rất ít ảnh hưởng đến khối lượng dịch vị, sự bài tiết pepsin và yếu tố nội tại của dạ dày.

Tỷ lệ tạo sẹo đạt 95% sau 8 tuần.

+ **Cơ chế**: thuốc gắn với nhóm – SH của  $H^+/K^+$  - ATPase bằng liên kết cộng hoá trị, do đó ức chế không hồi phục enzym này.

##### **– Dược động học**

- + Hấp thu nhanh qua niêm mạc tiêu hoá. Gắn mạnh vào protein huyết tương.
- + Phân phối ở các mô, đặc biệt là ở tế bào viền của dạ dày. Tuy  $t_{1/2}$  ngắn (xấp xỉ 40 phút), nhưng tác dụng ức chế bài tiết acid dịch vị lại kéo dài nên ngày chỉ uống 1 lần.
- + Chuyển hoá gần hoàn toàn ở gan. Thải nhanh phần lớn qua thận, phần còn lại thải theo phân. Thuốc bị phá huỷ ở môi trường acid nên phải dùng viên bao.

– **Tác dụng không mong muốn**

- + Dung nạp tốt, song có thể gặp buồn nôn, nhức đầu, táo bón (1,5 – 3%)
- + Giống các thuốc ức chế acid khác, thuốc có thể làm phát triển các vi khuẩn trong dạ dày gây ung thư.

– **Chỉ định**

- + Loét dạ dày – tá tràng tiến triển hay loét dạ dày không đáp ứng với điều trị bằng thuốc kháng histamin  $H_2$

+ Hội chứng Zollinger – Ellison

+ Hội chứng trào ngược dạ dày - thực quản

– **Chống chỉ định:** có thai 3 tháng đầu, đang cho con bú

– **Những chú ý khi dùng thuốc**

+ Là "tiền thuốc" (sau khi uống thuốc được hấp thu vào máu đến nơi được chất tác động mới chuyển hóa thành chất có tác dụng) và không bền ở môi trường acid nên phải dùng dạng bao tan ở ruột. Không bẻ nhỏ hoặc không nghiền viên thuốc trước khi uống.

+ Nên uống trước ăn 30 phút vì thuốc phải được đưa đến tế bào viền đúng lúc tế bào tiết acid do bữa ăn, có acid tiền thuốc biến thành thuốc và phát huy tác dụng.

– **Chế phẩm và liều lượng**

Hiện nay đã có 5 thế hệ thuốc được sử dụng rộng rãi

+ **Omeprazol**

Uống 20mg/ngày (1 lần) trong 4 tuần với loét tá tràng và 8 tuần với loét dạ dày. Bệnh nặng dùng 40mg

Điều trị hội chứng Zollinger – Ellison uống 60mg/ngày (3 viên), thời gian tùy tiến triển lâm sàng

Hội chứng trào dạ dày thực quản uống 20mg/lần/ngày trong 4 tuần

Viên nang tan ở ruột: 20mg omeprazol

Viên bao phin: 10mg, 20mg

Lọ bột tiêm 40mg + 10ml dung môi

+ **Lasoprazol** (prevacid): uống 30mg/lần/ngày trong 8 tuần, viên nang: 30mg.

+ **Pantoprazol** (pantoloc): viên nang 40mg, ngày uống 1 viên trong 4 tuần.

+ **Rabeprazol**: viên nang 20mg, ngày uống 1 viên trong 4 – 6 tuần

+ **Esomeprazol**: viên nang 20 mg, 40mg. Ngày uống 20 – 40mg trong 4 – 6 tuần

### **1.2.3. Thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày**

#### **– Bismuth dạng keo (bismuth colloidal)**

+ Cơ chế : trong môi trường acid, thuốc kết hợp với protein của tổ chức hoại tử ở ổ loét tạo thành một phức hợp không cho acid và pepsin xâm nhập

+ Thuốc nước có mùi amoniac nên bào chế dạng bao film cho giảm mùi

+ Biệt dược : Trymo viên 120mg, uống 2 viên 1 giờ trước ăn, ngày 2 lần, trong 4 - 8 tuần.

#### **– Sucralfat : là một muối saccharose sulfat của nhôm có tác dụng:**

+ Tác dụng

Gắn với protein xuất tiết tại ổ loét, bảo vệ ổ loét khỏi bị dịch vị tấn công.

Bảo vệ niêm mạc dạ dày chống lại tổn thương gây ra do rượu, thuốc (CVPS)...

Hấp phụ muối mật, là tác nhân kích thích niêm mạc dạ dày.

+ Liều lượng : uống 1g/lần, ngày 4 lần, trong 4 - 8 tuần (trước ăn 1 giờ hoặc sau ăn 2 giờ).

Viên nén: 1g

Nhũ dịch: 0,5g/5ml, 1g/5ml

( thuốc làm giảm hấp thu nhiều thuốc, vì vậy các thuốc dùng kèm nên uống trước 2 giờ)

#### **– Các prostaglandin**

+ Trong niêm mạc dạ dày prostaglandin ( $E_2$ ,  $I_2$ ) có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày chống các chất ức chế prostaglandin (rượu mạnh, muối mật, thuốc CVPS). Các PG còn có tác dụng kích thích sản xuất dịch nhầy mucin và bài tiết bicarbonat. Các thuốc này đang được nghiên cứu, do có nhiều tác dụng không mong muốn nên chưa dùng rộng rãi.

+ Một số thuốc :

Prostaglandin  $E_1$ : misoprotol (BD : cytotec), uống 200mg/lần, ngày 4 lần trong 4 - 12 tuần. Viên 200mg

Prostaglandin  $E_2$ : teprenone (BD: selbex, dimixel), uống 150 - 200mg/lần trong 2 - 8 tuần. Viên 50mg

#### **– Các thuốc khác**

+ **Smecta**

Nhờ tác động lên hàng rào niêm mạc tiêu hóa và khả năng bám cao, thuốc có tác dụng che phủ, bảo vệ được niêm mạc tiêu hóa

Chỉ định: điều trị triệu chứng đau của bệnh thực quản- dạ dày- tá tràng. Điều trị tiêu chảy cấp và mạn ở người lớn và trẻ em.

Người lớn uống 3 gói/ngày chia 3 lần. Trẻ em uống 1/2 - 1 gói /lần, ngày 2 lần. Gói bột: 3 g

+ **Gastropulgite**

Tác dụng: với khả năng đệm và trung hòa, thuốc có tác dụng kháng acid không hồi ứng. Nhờ khả năng bao phủ đồng đều, thuốc tạo một lớp màng bảo vệ giúp niêm mạc thực quản, dạ dày dễ liền sẹo. Ngoài ra thuốc còn có tác dụng cầm máu tại chỗ, chống loét và sinh nhầy.

Người lớn uống 2 - 4 gói /ngày pha trong nửa ly nước, uống trước hoặc sau ăn hay khi có đau

Gói thuốc bột gồm : actapulgit 2,5g + gel aluminum hydroxyde và magnesi carbonat 0,5g.

#### **1.2.4. Kháng sinh**

Các kháng sinh được dùng để diệt vi khuẩn HP gồm:

- Amoxicilin: uống 2 g/ngày chia 2 lần trong 10 ngày
- Metronidazol: uống 1 g/ngày chia 4 lần trong 10 ngày.
- Clarythromycin: uống 500mg/lần, ngày 3 lần trong 10 ngày
- Tetracyclin: uống 500mg/lần, ngày 4 lần (ít dùng)

## **2. Thuốc gây nôn và thuốc chống nôn**

### **2.1. Thuốc gây nôn**

#### **2.1.1. Các thuốc**

– Thuốc gây nôn trung ương là thuốc kích thích trung tâm nôn ở sán não thất 4: thường dùng Apomorphin ống 5mg, tiêm dưới da 1 ống, trẻ em 1/20 – 1/10mg/kg

– Thuốc gây nôn ngoại biên là thuốc có tác dụng kích thích các ngọn dây thần kinh lưỡi, hầu và dây phế vị tại niêm mạc dạ dày, các thuốc có:

Đồng sulfat 0,3g, hoà vào 100ml nước để uống, có thể uống thêm sau 10 – 20 phút nếu cần.

Kẽm sulfat 0,6 – 2g, hoà vào 200ml nước để uống.

– Thuốc gây nôn cơ chế hỗn hợp : ipeca hoặc ipecacuanha. Bột vàng sẫm, đựng trong nang 1 – 2g hoặc rươi thuốc 5 - 20ml hoặc siro 15ml, dùng nhắc lại 15 phút cho đến khi nôn.

**2.1.2. Chỉ định:** dùng trong các ngộ độc cấp tính qua đường tiêu hoá (thực tế thường rửa dạ dày)

#### **2.1.3. Chống chỉ định**

- Người đã hôn mê
- Nhiễm chất độc ăn mòn

### **2.2. Thuốc chống nôn**

#### **2.2.1. Các thuốc**

– Thuốc gây tê ngọn dây cảm giác ở dạ dày: khí CO<sub>2</sub>, natri citrat, nước có

cloroform, procain.

- Thuốc ức chế phó giao cảm: atropin, scopolamin, benztropin.
- Thuốc kháng histamin H<sub>1</sub>: diphenhydramin và hydroxyzin
- Thuốc kháng receptor D<sub>2</sub> (hệ dopaminergic):
  - + Loại phenothiazin : clopromazin, promethazin
  - + Loại benzimidazol : domperidon
  - + Loại butyrophenon : haloperidon, droperidon
- Các thuốc khác
  - + Benzodiazepin: lorazepam, alprazolam
  - + Corticoid: dexamethason, metylprednisolon

### **2.2.2. Chỉ định**

- Nôn khi có thai, sau mổ, nhiễm khuẩn, nhiễm độc.
- Say tàu xe, do tác dụng không mong muốn của thuốc (thuốc chống K)

## **3. Thuốc lợi mật và thông mật**

### **3.1. Thuốc lợi mật**

Các thuốc được chia 2 loại:

- Thuốc lợi mật nước: làm tăng bài tiết nước và điện giải của tế bào biểu mô đường mật, gây tăng tiết mật loãng.
- Thuốc lợi mật thực thụ: kích thích tế bào gan tăng bài tiết mật giống như mật gan sinh lý.

#### **3.1.1. Các thuốc**

– Thuốc lợi mật có nguồn gốc động vật : là muối mật, các acid mật hoặc mật toàn phần đã loại bỏ sắc tố mật và cholesterol (như bilifluine, viên nang 0,1g trước bữa ăn trưa và tối uống 2 viên).

- Thuốc lợi mật có nguồn gốc thực vật
  - + Bột nghệ uống mỗi lần 0,2 – 0,3g, ngày 2 – 3 lần.
  - + Artisno uống 2 – 10g thân hoặc lá tươi (sắc nước 5 - 10%).
  - + Boldo: thí dụ Bolcitol, lọ 125ml có 3,6g cao lỏng boldo uống 1 – 2 thìa cà phê/ngày.

- Thuốc lợi mật tổng hợp
  - + Cyclovalon: viên bọc đường 0,05g, 0,1g, thuốc cốm 1% cho trẻ em. Người lớn uống 0,3 – 0,6g/ngày, chia 2 – 3 lần vào bữa ăn. Trẻ em uống 0,05g/lần, ngày 2 – 3 lần.
  - + Anethol trithion (sulfarlem): viên bao 10mg, viên hạt 12,5mg. Người lớn uống 1– 2 viên/lần, ngày 2 - 3 lần. Trẻ em uống 1 – 2 viên/ngày ( trước ăn 10 phút) trong 3 tuần.

#### **3.1.2. Chỉ định**

- Điều trị các triệu chứng rối loạn tiêu hoá: trướng bụng, đầy hơi, ợ chua, buồn nôn.
- Điều trị phụ trợ chống táo bón
- ( không dùng khi có tắc mật và suy gan nặng.

### 3.2. Thuốc thông mật

- Tác dụng: gây co thắt túi mật, đồng thời làm giãn cơ vòng oddi, mật hoàn toàn thoát ra khỏi túi mật.
- Chỉ định: các rối loạn tiêu hoá như đầy bụng, chướng bụng, ợ hơi, buồn nôn
- Chống chỉ định: các bệnh thực thể như viêm ruột non, viêm loét đại - trực tràng, bệnh Crohn, tắc ruột, đau bụng chưa rõ nguyên nhân.
- Các thuốc
  - + **Sorbitol**: gói bột 5g, người lớn uống 1 – 3 gói/ngày trước các bữa ăn 10 phút, trẻ em uống 1/2 liều người lớn.
  - + **Magnesi sulfat**: gói bột 30g, ống: 5ml, 10ml, 20ml dung dịch 20%, 25%. Để nhuận tràng và thông mật người lớn uống 2 – 5g/ngày.

## 4. Thuốc nhuận tràng và tẩy tràng

### 4.1. Thuốc nhuận tràng

- Tác dụng: làm tăng nhu động chủ yếu ở ruột già, đẩy các chất chứa trong lòng ruột ra ngoài. Chỉ dùng khi chắc chắn bị táo bón. Không lạm dụng vì thuốc có thể gây hạ kali máu và làm mất trương lực đại tràng.
- Theo cơ chế các thuốc được chia 5 nhóm
  - + Thuốc nhuận tràng làm tăng khối lượng phân: metylcellulose
  - + Thuốc nhuận tràng kích thích trực tiếp cơ trơn thành ruột làm tăng nhu động ruột, thuốc có thể gây cứng bụng : bisacodyl, glycin, nhóm anthraquinon, thuốc cường phó giao cảm
  - + Chất làm mềm phân : paraffin, dầu archis
  - + Thuốc nhuận tràng thẩm thấu : magnesi sulfat, lactose, sorbitol, macrogol.
  - + Dung dịch làm sạch ruột trước phẫu thuật đại tràng, soi đại tràng hay chuẩn bị chiếu chụp x - quang. Không dùng điều trị táo bón.
- Chỉ định : táo bón do các nguyên nhân, chuẩn bị chiếu chụp X - quang, làm sạch ruột trước khi phẫu thuật.
- Chống chỉ định : tắc ruột, viêm ruột thừa, chảy máu tiêu hóa, viêm dạ dày - ruột...
- Tác dụng không mong muốn : đau bụng, buồn nôn, dùng dài ngày gây hạ kali máu và mất trương lực đại tràng
- Một số thuốc.
  - + **Lactulose**: không hấp thu, đến ruột già bị các vi khuẩn chuyển hoá thành các

acid hữu cơ trọng lượng phân tử thấp, kích thích niêm mạc và gây mềm phân. Lọ 200ml dung dịch uống (15ml = 10g), gói 15ml = 10g. Người lớn uống 1 – 3 thìa canh/ngày, chia 3 lần. Trẻ em 1 – 3 thìa cafe/ngày, chia 3 lần.

+ **Macrogol**: không bị hấp thu, không chuyển hóa, giữ nước, làm tăng thể tích và nhão phân. Gói bột 10g, uống 1 – 2 gói/ngày, hoà với một cốc nước, tác dụng sau 24 đến 48 giờ.

+ **Bisacodyl**

Thuốc làm tăng nhu động ruột do tác dụng trực tiếp trên cơ trơn của ruột.

Liều lượng: người lớn và trẻ > 10 tuổi uống 5 - 10mg vào buổi tối hoặc đặt 1 viên đạn 10mg vào buổi sáng. Trẻ 6 - 10 tuổi uống 5mg vào buổi tối hay đặt viên đạn 5mg vào buổi sáng. Trẻ < 6 tuổi không uống mà đặt trực tràng khi chỉ định của bác sỹ

Viên bao tan ở ruột 5mg

Viên đạn đặt trực tràng : 5mg, 10mg

Hỗn dịch : 10mg, 30mg

+ **Magnesi sulfat**:

Là thuốc nhuận tràng thẩm thấu : do ít bị hấp thu, thuốc làm tăng áp lực thẩm thấu trong lòng ruột, gây giữ nước, tăng thể tích lòng ruột, gây kích thích làm tăng nhu động ruột. Liều cao có tác dụng tẩy. Dùng đường tĩnh mạch có tác dụng chống co giật trong sản khoa.

Liều lượng : người lớn và trẻ > 12 tuổi uống 10g, trẻ 6 - 11 tuổi uống 5g, trẻ 2 - 5 tuổi uống 2,5g. Hoà thuốc trong 240ml nước uống trước ăn sáng, tác dụng đạt sau 2 - 4 giờ.

## 4.2. Thuốc tẩy tràng

– Tác dụng: thuốc tác dụng cả ở ruột non và ruột già, để tổng mọi chất chứa trong ruột ra ngoài (chất độc, giun, sán), do đó chỉ dùng một lần.

– Các thuốc

+ Thuốc tẩy muối: hay dùng là magnesi sulfat, natri sulfat uống 15 – 30g hoà với (150 – 300ml) nước, uống vào lúc đói buổi sáng, trẻ em uống 1 – 2g mỗi tuổi.

+ Thuốc tẩy dầu : thường dùng dầu thầu dầu (ricin), tác dụng kích thích niêm mạc ruột non, làm tăng nhu động ruột và tăng xuất tiết. Thuốc cũng làm tăng áp lực thẩm thấu, giữ nước và tăng thể tích dịch trong lòng ruột. Uống 15 – 30g. Dầu ricin làm tăng hấp thu một số thuốc qua ruột gây ngộ độc (uống cùng thuốc tẩy giun sán).

## 5. Thuốc điều hoà chức năng vận động đường tiêu hoá

Thuốc có tác dụng hồi phục lại nhu động đường tiêu hoá đã bị ỳ hoặc đồng thời có tác dụng hấp phụ các hơi, trung hoà bớt acid để điều trị chứng khó tiêu, đầy hơi.

### 5.1. Thuốc kháng dopamin ngoại biên



### ***Dẫn xuất benzimidazol: Domperidon***

– **Tác dụng** : kích thích nhu động của ống tiêu hóa, làm tăng trương lực cơ thắt tâm vị và làm tăng biên độ mở rộng của cơ thắt môn vị sau bữa ăn, nhưng không ảnh hưởng đến sự bài tiết của dạ dày

– **Chỉ định**

+ Điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn nặng (đặc biệt ở người đang dùng thuốc độc tế bào).

+ Chứng buồn nôn và nôn, cảm giác chướng bụng, khó tiêu sau ăn do thức ăn chậm xuống ruột.

– **Chống chỉ định**: nôn sau mổ, chảy máu đường tiêu hóa, trẻ dưới 1 tuổi và không dùng dài ngày thường xuyên.

– **Chế phẩm và liều lượng**

+ **Motilium** : người lớn uống ngày 3 – 4 lần/ngày, mỗi lần 10 – 20mg trước ăn 15 phút. Bệnh nhân nặng tiêm tĩnh mạch 1 – 2 ống /ngày. Trẻ em uống 1/2 thìa cà phê/10kg hỗn dịch uống, trước các bữa ăn hoặc đặt trực tràng 4mg/kg/ngày chia nhiều lần.

Viên nén :10mg

Hỗn dịch uống : 30mg/30ml

Thuốc đạn : 30mg

Thuốc tiêm 2ml : 10mg

+ **Elitan (metoclopramid)**: người lớn uống 10mg/lần, ngày 3 lần. Trẻ em 2 – 7 tuổi = 1/2 liều người lớn hoặc đặt thuốc đạn 0,5mg/kg/ngày, trẻ < 2 tuổi uống 0,5mg/kg/ngày chia 3 lần.

Dung dịch uống 5ml : 5mg

Ống 2ml :10mg

Thuốc đạn : 10mg, 20mg

### **5.2. Thuốc cường phó giao cảm đường tiêu hoá “ Cisaprid ”**

– Tác dụng

+ Tăng nhu động thực quản, tăng áp lực qua tâm vị.

+ Tăng nhu động dạ dày – tá tràng, nhanh làm dạ dày rỗng.

+ Tăng chuyển vận của dạ dày – ruột non - ruột già.

– Chỉ định : trào ngược thực quản, chậm tiêu

– Chế phẩm và liều lượng

+ **Prepulsid (cisaprid)** : người lớn uống 10mg/lần trước ăn 15 – 30 phút, ngày 4 lần. Trẻ em 0,15 – 0,3mg/kg/ngày, chia 4 lần. Viên nén : 10mg, 20mg

+ **Esorid (cisaprid)**: người lớn uống 5mg/lần, 2 – 3 lần/ngày. Trẻ em 1/2 viên/lần, ngày 2 lần. Viên nén : 5mg.

### 5.3. Thuốc tác dụng trên hệ enkephalinergic

Các receptor của hệ enkephalinergic tại ruột có tác dụng điều hòa nhu động ruột bằng cách kích thích trên cơ giảm vận động và chống co thắt trên cơ tăng vận động.

#### – *Trimebutin* (*dibridat*)

- + Cơ chế : kích thích receptor enkephalinergic ở ruột khi có rối loạn
- + Chỉ định: liệt ruột sau mổ, rối loạn chức năng ống tiêu hoá (đau bụng, đau do co thắt, chậm tiêu, tiêu chảy hoặc táo bón).

- + Liều lượng : người lớn uống ngày 3 lần, mỗi lần 1 viên hoặc 1 thìa canh dịch treo/lần hoặc đặt 1 - 2 viên thuốc đạn. Tiêm bắp hay tĩnh mạch khi có đau cấp. Trẻ em uống siro 1/2 – 1 thìa canh/lần, 2- 3 lần/ngày, tùy tuổi.

Viên nén hay viên đạn : 100mg

Ống 5ml : 50mg

Lọ 250ml : 1,2g bột pha dịch treo uống

#### – *Racecadotril* (*hydrasec*)

Làm giảm tiết dịch ruột và điện giải của niêm mạc ruột khi bị viêm hoặc do độc tố vi khuẩn kích thích( không tác dụng trên ruột bình thường).

Hay dùng trong tiêu chảy cấp. người lớn uống 1 viên lúc đầu sau đó cứ 8 giờ uống 1 viên, không quá 4 viên/ngày. Không dùng cho trẻ < 15 tuổi.

Viên nang: 100mg

### 6. Thuốc chống co thắt và làm giảm nhu động ruột

Do tác dụng chống cơ thắt cơ trơn theo các cơ chế khác nhau, các thuốc được dùng điều trị các cơn đau do co thắt đường tiêu hoá, đường mật và đường sinh dục - tiết niệu

#### 6.1. Thuốc huỷ phó giao cảm ngoại biên ( thuốc không vào thần kinh trung ương do có amin bậc 4)

- *Buscopan*: người lớn uống 1 - 2 viên /lần, ngày 3 - 5 lần hoặc tiêm ( bắp, dưới da, tĩnh mạch) 1 ống/lần, ngày vài lần. Trẻ em tiêm 1/4 ống/lần, ngày 3 lần.

Viên nén: 10mg

Ống 1ml : 20mg

- *Luostyl* (*difemerin*): người lớn uống 3 - 4 viên/ngày. Tiêm bắp 1 - 3 ống/ngày

Viên nang: 2,5mg, ống 1ml : 1mg

#### 6.2. Thuốc chống co thắt cơ trơn trực tiếp

##### – *Mebeverin*

- + Thuốc tổng hợp, tác dụng chống co thắt cơ trơn ở đường tiêu hoá và đường mật.

+ Chi định : đau ruột co thắt (đại tràng), đau đường mật  
+ Liều lượng : người lớn uống 1 viên/lần, ngày 4 lần (20 phút trước ăn), sau đó dùng liều duy trì 1 – 2 viên/ngày. Dùng được cho cả người bị bệnh glôcôm và u tiền liệt tuyến. Viên bọc hay nang: 100mg

– **Phloroglucinol** (spasfon): người lớn uống 6 viên/ngày chia 2 - 3 lần

Viên nén hay viên đạn: 40mg, 80mg, 150mg

– **Alverin** (spasmaverin)

Chống co thắt cơ trơn đường tiêu hóa, tiết niệu và mạch máu, 3 lần mạnh hơn papaverin, độc = 1/3 papaverin. Người lớn uống 40 - 60 mg/lần, ngày 3 – 4 lần hoặc đặt 1 – 2 viên đạn/ngày.

Viên nén hoặc viên nang: 40mg, 60mg

– **Drotaverin** (nospa): người lớn uống 40 – 80mg/lần, ngày 3 lần. Tiêm dưới da 1 – 2 ống/lần, ngày 1 – 3 lần hoặc tiêm tĩnh mạch 1 - 2 ống.

Viên nén : 40mg

Ống 2ml = 40mg

Có thể tiêm vào động mạch khi bị co thắt mạch ngoại vi

## 7. Thuốc chống tiêu chảy

Ngoài điều trị tiêu chảy bằng kháng sinh, còn dùng các thuốc điều trị triệu chứng như thuốc chống xuất tiết (vì gây mất điện giải), chống lại sự tăng nhu động ruột (vì gây tiêu chảy và đau).

### 7.1. Các chất hấp phụ, bao phủ niêm mạc ruột

– Các thuốc có khả năng gắn với protein của niêm mạc tiêu hoá tạo thành một lớp mỏng bao phủ niêm mạc.

– Các thuốc

+ **Smecta** : xem phần thuốc chữa viêm loét dạ dày.

+ **Actapulgit** : ngoài bảo vệ niêm mạc ruột, thuốc còn hấp phụ các độc tố của vi khuẩn, các hơi khí trong ruột. Người lớn uống 3 gói/ngày (xa các thuốc khác 2 giờ). Trẻ em uống 1/2 gói/lần, ngày 2 – 3 lần. Gói bột : 3g

### 7.2. Các chất làm giảm tiết dịch ruột và giảm nhu động ruột

Là thuốc tổng hợp tác dụng theo kiểu morphin do có cấu trúc giống morphin

– **Tác dụng**

+ Làm giảm nhu động ruột, kéo dài thời gian vận chuyển qua ruột, giảm tiết dịch đường tiêu hóa.

+ Tăng vận chuyển nước và điện giải từ lòng ruột vào máu.

+ Tăng trương lực cơ thắt hậu môn.

– **Chỉ định**

- + Điều trị ỉa chảy cấp không do nhiễm khuẩn sau bù nước và điện giải bằng oresol.
- + Điều trị ỉa chảy mạn do rối loạn chức năng ruột, viêm đại tràng.

– **Chống chỉ định:** trẻ dưới 13 tuổi, ỉa chảy do nhiễm khuẩn, viêm đại tràng màng giả.

– **Chế phẩm và liều lượng**

+ **Loperamid** (*altocel*): nang trụ 2mg, uống 2 viên lúc đầu, sau cứ 4 giờ uống 1 viên, ngày không quá 4 viên.

+ **Loperamid oxyd** (*arestal*): là tiền thân của loperamid, người lớn uống 2mg lúc đầu, sau đó 1mg sau mỗi lần đại tiện cho đến hết tiêu chảy. Tối đa 8mg/ngày. Không dùng cho trẻ < 12 tuổi.

+ **Diphenoxylat** (*diarsed*): viên nén gồm 2,5mg diphenoxylat + 0,025mg atropin sulfat, lúc đầu uống 2 viên, bổ xung 1 viên/lần, ngày không quá 6 viên.

### 7.3. Vi khuẩn và nấm

#### 7.3.1. *Lactobacillus acidophilus*

– Vi khuẩn sản xuất acid lactic và 2 chất diệt khuẩn: lactocidin và acidophillin. Có khả năng tổng hợp vitamin nhóm B.

– Bình thường trong lòng ruột có sự cân bằng giữa vi khuẩn huỷ saccharose và vi khuẩn huỷ protein. Khi các chất tấn công vi khuẩn huỷ saccharose như rượu, stress, nhiễm khuẩn, kháng sinh... sẽ gây ra sự mất cân bằng, làm tăng vi khuẩn huỷ protein, dẫn đến rối loạn tiêu hoá (tiêu chảy, táo bón, trướng bụng).

– *Lactobacillus acidophilus* có tác dụng:

- + Lập lại thăng bằng vi khuẩn cộng sinh trong ruột.
- + Kích thích vi khuẩn huỷ saccharose phát triển.
- + Kích thích miễn dịch không đặc hiệu của niêm mạc ruột
- + Diệt khuẩn

– Chỉ định : điều trị tiêu chảy do loạn khuẩn ở ruột

– Chế phẩm và liều lượng

+ **Antibio**: gói bột 1g chứa 100.000.000( $10^8$ ) vi khuẩn sống. Người lớn uống ngày 3 gói chia 3 lần. Trẻ em uống ngày 2 gói chia 2 lần. Vi khuẩn sống được 2 ngày trong dịch vị, 5 ngày trong ruột và 8 ngày trong tá tràng.

+ **Lacteol** ( chứa vi khuẩn đã bị giết bởi nhiệt)

Viên nén 0,5g có 450.000.000 vi khuẩn *lactobacillus acidophilus*,

Ống 7ml có 350.000.000 vi khuẩn

Người lớn uống 2 ống/ lần, ngày 4 lần hay 5 viên/lần, ngày 3 – 5 lần. Trẻ em ỉa chảy cấp uống 1 ống/lần, ngày 4 lần hay 3 viên/lần, ngày 5 lần.

#### 7.3.2. *Saccharomyces boulardii*

– Là nấm men có tác dụng :

- + Tổng hợp vitamin nhóm B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, PP)
- + Kìm khuẩn *invivo* và *invitro*
- + Diệt *Candida albicans*

– Chỉ định

- + Điều trị dự phòng tiêu chảy do dùng kháng sinh.
- + Tiêu chảy cấp ở mọi lứa tuổi.

Vì nấm men là dạng tế bào sống nên không được uống với nước quá nóng (> 50<sup>0</sup> C), quá lạnh hoặc có rượu.

Chế phẩm: Ultra – Levure viên nang chứa 56,5mg vi khuẩn đông khô, uống 1 viên/lần, ngày 4 lần

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng, cơ chế, chỉ định của các thuốc điều trị loét dạ dày - tá tràng ?
2. Trình bày tác dụng và chống chỉ định của các thuốc điều hòa chức năng vận động đường tiêu hóa ?
3. Trình bày tác dụng, chỉ định của thuốc chống co thắt cơ trơn trực tiếp ?
4. Trình bày tác dụng, chỉ định của thành phẩm vi khuẩn và nấm có tác dụng chống tiêu chảy?

# THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN HÔ HẤP

Mục tiêu:

1. Trình bày tác dụng, chỉ định và liều lượng của các thuốc long đờm.

2. Trình bày tác dụng, chỉ định và liều lượng của các thuốc chữa ho.
3. Trình bày tác dụng, chỉ định và liều lượng của các thuốc chữa hen

## **1. Thuốc làm thay đổi bài tiết dịch phế quản**

- Dịch phế quản được bài tiết ra từ:
  - + Tế bào đài tiết dịch sánh, nhờn do có nhiều mucoprotein và mucopolysacarid, không có dây thần kinh chi phối.
  - + Các tuyến tiết của niêm mạc và thanh mạc, có dịch lỏng. Có nhiều dây thần kinh thực vật chi phối.
  - + Ngoài ra còn có dịch thấm của thành phế quản là dịch lỏng.
- Dịch khí – phế quản là chất làm dịu tự nhiên của niêm mạc đường hô hấp. Dịch nhày, có tác dụng bám dính các hạt bụi, vi khuẩn, sau đó nhờ hệ thống lông mao đẩy chúng ra ngoài.
- Bình thường, dịch thừa bị không khí làm bay hơi hoặc được hấp thu. Nhưng phần lớn được chuyển lên khí quản do tiêm mao và rơi vào ống tiêu hoá. Thể tích dịch thường từ 1 – 10ml/kg/24 giờ tùy theo loài và theo mùa.

### **1.1. Thuốc làm giảm tiết**

- Thuốc huỷ phó giao cảm (atropin),
  - Thuốc kháng histamin H<sub>1</sub>.
- Trong lâm sàng ít dùng vì làm chất tiết đặc quánh, khó tống ra ngoài và dễ gây xẹp phế nang.

### **1.2. Thuốc làm long đờm**

#### **1.2.1. Thuốc làm lỏng tiết dịch** : các thuốc tác dụng theo 2 cơ chế:

- Kích thích các receptor từ niêm mạc dạ dày để gây phản xạ phó giao cảm làm tăng bài tiết dịch ở đường hô hấp. Ở liều điều trị thường gây kích ứng dạ dày và có thể gây nôn, các thuốc gồm:
  - + Natri iodid và kali iodid uống 1 – 2g/ngày. Dùng kéo dài làm tích lũy iod nên hiện nay hầu như không dùng.
  - + Natri benzoat uống 1- 4g/ngày, dùng kéo dài làm tích lũy natri
  - + Amoni acetat 0,5 – 1g/ngày, không dùng cho người suy gan, thận.
  - + Ipeca hoặc ipecacuanha: trong trường hợp ho và có đờm dùng liều thấp (tối đa là 1,4mg), liều cao gây nôn. Hoạt chất là thành phần trong siro Dessessartz.
- Các thuốc trên hiện nay rất ít dùng
- Kích thích trực tiếp các tế bào xuất tiết : thường dùng các tinh dầu bay hơi như terpin (chưng cất từ tinh dầu terebenthin), gaicol, eucalyptol. Các tinh dầu này còn có

tác dụng sát khuẩn. Không dùng tinh dầu gaicol cho trẻ em < 30 tháng tuổi.

### **1.2.2. Thuốc làm tiêu nhày ( long đờm)**

#### **1.2.2.1. N – acetylcystein**

BD : Mycomyst, acemux, exomux, mitux, meko, mucosol, mysoven...

##### **– Tác dụng**

+ Làm thay đổi cấu trúc, làm giảm độ nhớt của chất nhày, vì vậy các “nút” nhày có thể dễ dàng di chuyển ra khỏi đường hô hấp nhờ phản xạ ho và khạc đờm.

+ Acetylcystein và các thuốc có nhóm thiol tự do có tác dụng cắt đứt các cầu disulfit (- S - S -) của các sợi mucopolysaccharid nên làm lỏng dịch tiết của phế quản.

+ Thuốc có thể làm phá vỡ hàng rào nhày bảo vệ niêm mạc dạ dày nên dùng thận trọng cho người có tiền sử bệnh dạ dày - tá tràng.

##### **– Chỉ định**

+ Làm thuốc tiêu đờm (nhày) trong bệnh lý hô hấp có đờm nhày quánh như trong viêm phế quản cấp, viêm phế quản mạn tính...

+ Làm sạch thường qui trong mở khí quản.

+ Dùng để giải độc khi dùng quá liều paracetamol.

– **Chống chỉ định:** tiền sử bệnh hen (vì có nguy cơ gây co thắt phế quản), dùng cùng thuốc chống ho và thuốc giảm tiết dịch phế quản.

##### **– Cách dùng và liều lượng**

Người lớn uống 200mg/lần, ngày 3 lần. Trẻ em uống 200 – 400mg/ngày chia 2 lần tùy tuổi.

Khí dung 3 - 5 ml dung dịch 20%, ngày 3 - 4 lần

Nhỏ trực tiếp vào khí quản 1- 2 ml dung dịch 10 - 20% một giờ 1 lần để làm sạch khí quản

Lưu ý: do tác dụng nhanh nên có thể làm tràn dịch trong khí quản nếu người bệnh không có khả năng ho để tổng kịp thời đờm ra ngoài.

Viên nén 200mg

Gói bột 200mg

Thuốc hít qua miệng, thuốc nhỏ vào khí quản và thuốc uống dung dịch 10%, 20%

#### **1.2.2.2. Carbocystein**

BD : flemex, fluditex 2%, 5%, mucosan, solmux, phinathiol, rinathiol...

– Tác dụng, chỉ định và chống chỉ định : tương tự acetylcystein.

– Cách dùng và liều lượng : người lớn ngày uống 4 – 6 viên chia 2 – 3 lần hoặc ngày 3 thìa canh siro chia 3 lần. Trẻ em < 5 tuổi uống ngày 2 lần mỗi lần 1/2 thìa cà phê. Trẻ > 5 tuổi uống ngày 3 lần mỗi lần 1 thìa cà phê.

Viên nang 375mg

Sirô 250mg/5ml (cho người lớn) và 100mg/5ml ( cho trẻ em)

### **1.2.2.3. *Diacetylcystein***

BD : mucothioli

Tác dụng, chỉ định và chống chỉ định : tương tự acetylcystein.

Liều lượng : người lớn và trẻ > 7 tuổi uống ngày 600mg chia 3 lần, trẻ 2 – 7 tuổi uống 400mg/ngày chia 2 lần

Gói thuốc bột 150mg

Viên nén 200mg

### **1.2.2.4. *Ambroxol***

BD : Ambroxol, ambro, mucol. halixol, mucosolvan, mucolyse...

Là chất chuyển hóa của Bromhexin, tác dụng, chỉ định và chống chỉ định tương tự bromhexin

Người lớn và trẻ em > 10 tuổi uống 30mg/lần, ngày 3 lần, sau đó ngày 2 lần nếu dùng kéo dài

Trẻ em 5 – 10 tuổi uống 15mg/lần, ngày 3 lần, nếu dùng kéo dài 2 lần/ngày

Viên nén 30mg

Dung dịch uống lọ 30m/5ml

Thuốc tiêm 2ml = 15mg

### **1.2.2.5. *Bromhexin***

Là thuốc tổng hợp từ hoạt chất được liệu là vasicine

BD : bidivon, bisolvon, bixovom, bromax, disolvon, mucine, paxirasol...

#### **– Tác dụng**

+ Thủy phân các mucoprotein dẫn đến khử cực mucopolysaccharid, cắt đứt các sợi cao phân tử này, làm điều biến hoạt tính của tế bào tiết nhày. Kết quả thay đổi cấu trúc và giảm độ nhớt của chất nhày nên dịch nhày (đờm) dễ bị tống ra ngoài nhờ phản xạ ho, khạc đờm.

+ Làm tăng sự xâm nhập của kháng sinh vào dịch tiết phế quản (amoxicilin, cefuroxim, erythromycin...)

– **Chỉ định và chống chỉ định** : tương tự acetylcystein

#### **– Cách dùng và liều lượng**

+ Người lớn và trẻ > 10 tuổi uống 8 mg một lần, ngày 3 lần hoặc 3 thìa canh/ngày chia 3 lần. Trẻ 5 - 10 tuổi uống 4mg/lần. Trẻ 2 - 5 tuổi uống 2mg/lần.

+ Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chỉ dùng trong trường hợp nặng như suy giảm sản xuất và vận chuyển chất nhày sau can thiệp phẫu thuật. Liều tiêm tĩnh mạch chậm (2 - 3 phút) 4 mg, ngày 2 - 3 lần..

Viên nén hay bọc đường 4mg, 8 mg

Ống tiêm 2ml = 4mg

Lọ dung dịch uống 60ml, 150ml chứa 120mg và 300mg

### **1.2.2.6. *Eeprazinon***



BD: Mucitux

– **Tác dụng**

+ Thuốc chiếm các vị trí có hoạt tính trên mucin, là các vị trí dành cho các protein tạo nên cấu trúc sợi, cạnh tranh với protein gây viêm, nhưng không cắt cầu disulfid (- S - S - ) của sợi mucopolysaccarid, không phá vỡ cấu trúc của đờm. Kết quả làm chất nhầy tiết ra có dạng loãng và dễ bị đẩy ra ngoài.

+ Thuốc không làm tổn thương hàng rào nhầy bảo vệ niêm mạc dạ dày nên có thể uống được trước ăn.

– **Chỉ định** : tương tự các thuốc trên ( dùng trong các trường hợp bệnh lý có đờm quánh đặc khó khạc)

– **Cách dùng và liều lượng**: người lớn uống ngày 3 lần, mỗi lần 1 – 2 viên hoặc nạp 2 – 3 viên thuốc đạn 100mg. Trẻ em uống 1 – 4 viên/ngày tùy tuổi hoặc nạp 2 – 3 viên đạn 50mg.

Viên nén 50mg

Viên đạn 100mg và 50mg (trẻ em).

**1.2.2.7. Thuốc đông y**

\* **Siro benzo** : thuốc ho long đờm dùng cho người lớn, đóng chai 100ml.

Thành phần: natribenzoat, kali bromid, amoni clorid, cồn phụ tử, cồn thuốc phiện 20%

Chỉ định: ho có đờm, sát khuẩn đường hô hấp trong viêm phế quản

Uống 2 – 4 lần /ngày, mỗi lần 15ml.

Chống chỉ định: không dùng cho trẻ dưới 15 tuổi

\* **Aliopin**: viên bọc đường chứa terpin hydrat, cao thuốc phiện, bột tỏi. Dùng để long đờm. Uống ngày 2 – 3 lần mỗi lần 2 viên. Không dùng cho trẻ < 5 tuổi.

**2. Thuốc chữa ho**

Chỉ dùng thuốc giảm ho khi ho nhiều vì ho là một phản xạ tự vệ để tống ra ngoài các dị vật ở phần trên của đường hô hấp có thể gây tắc đường thở. Các thuốc giảm ho được chia làm 2 loại:

**2.1. Thuốc giảm ho ngoại biên**

Thuốc có tác dụng gây tê các ngọn dây thần kinh gây phản xạ ho (dây phế vị và dây thiệt hầu), các thuốc gồm:

**Benzonatat (exangit)**: làm dịu ho trong viêm phế quản cấp, mạn. Người lớn và trẻ em > 10 tuổi uống ngày 3 viên chia 3 lần (nuốt cả viên thuốc ). Trẻ 7 – 10 tuổi uống 2 viên/ngày chia 2 lần.

Viên nang 100mg

Ống tiêm 1ml = 5 mg

**Bromoform**: độc với gan nên nay rất ít dùng

## **2.2. Thuốc giảm ho do tác dụng trung ương**

### **2.2.1. Alkaloid của thuốc phiện và các dẫn xuất**

#### **2.2.1.1. Codein**

##### **– Tác dụng**

+ Làm giảm ho do ức chế trực tiếp trung tâm ho.

+ Tác dụng ức chế hô hấp kém morphin 10 – 15 lần, thuốc vẫn gây nghiện

– **Chỉ định**: điều trị các chứng ho khan hay ho do phản xạ

– **Chống chỉ định**: trẻ em < 5 tuổi, người suy hô hấp, hen

– **Cách dùng và liều lượng** : người lớn uống 10 – 20mg/lần, ngày 3 – 4 lần (không quá 120mg/ngày)

Viên nén: 10mg; Siro 25mg/ml

Ống tiêm: 15mg/ml, 30mg/ml, 60mg/ml.

#### **2.2.1.2. Pholcodin**

Giảm ho mạnh gấp 1,6 lần codein, không làm giảm đau, ức chế hô hấp tương tự codein

Chống chỉ định: trẻ < 30 tháng tuổi, bệnh hen, suy hô hấp.

Người lớn uống 10 - 15mg/lần, ngày 2 lần. Trẻ em liều tùy theo tuổi.

Viên nén: 10mg

Siro 6mg/5ml (người lớn) và 3mg/5ml (trẻ em)

#### **2.2.1.3. Thuốc giảm ho không gây nghiện**

##### **– Dextromethorphan hydroclorid**

##### **+ Tác dụng**

Là thuốc tổng hợp, giảm ho do ức chế trung tâm ho ở hành não (hiệu lực giảm ho tương đương codein), liều điều trị ít gây an thần.

Thuốc không làm long đờm và không gây nghiện nên dùng được cho trẻ em.

+ **Chỉ định**: điều trị các chứng ho khan khi bị lạnh hay ho trong viêm phế quản mạn tính ( thuốc hiệu quả với ho mạn tính)

+ **Chống chỉ định**: mẫn cảm với thuốc , trẻ em < 2 tuổi, đang dùng IMAO (vì có thể gây các phản ứng nặng như tăng huyết áp, sốt cao, chảy máu não và có thể gây tử vong)

##### **+ Cách dùng và liều lượng**

Trẻ em 2 - 6 tuổi uống 2,5 - 5 mg, 4 giờ/lần, hoặc 7,5 mg, 6 - 8 giờ/lần, tối đa 30 mg/24 giờ.

Trẻ em 6 - 12 tuổi uống 5 - 10 mg, 4 giờ/lần, hoặc 15 mg, 6 - 8 giờ/lần, tối đa 60 mg/24 giờ

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi uống 10 - 20 mg, 4 giờ/lần, hoặc 30 mg, 6 - 8

giờ/lần, tối đa 120 mg/24 giờ.

Người cao tuổi liều giống của người lớn

Những người bệnh có nguy cơ suy hô hấp và những người bệnh có ho khạc đờm, mũi, thời gian tối đa dùng thuốc không quá 7 ngày.

Viên nhai: 15 mg

Nang: 15 mg, 30 mg

Viên hình thoi: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 15 mg

Siro: 2,5 mg, 3,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, hoặc 15 mg trong 5 ml

Dịch treo: 30 mg/5 ml; dung dịch để uống: 3,5 mg, 7,5 mg, hoặc 15 mg/ml.

#### – **Noscapin** (narcotin)

Là alkaloid của thuốc phiện có cấu trúc isoquinolein như papaverin Tác dụng giảm ho = 1/2 codein. Không ức chế hô hấp và không gây nghiện. Liều cao làm giải phóng histamin

Người lớn uống ngày 3 – 4 lần x 2 viên nén hay ngày 2 lần x 2 viên nang. Trẻ em 6 – 15 tuổi uống ngày 2 lần mỗi lần 10mg

Viên nang : 10mg

Viên nén : 20mg

### 2.2.2. Thuốc giảm ho kháng histamin

#### – **Alimemazin** (theralen)

+ **Tác dụng**: là dẫn xuất phenothiazin, có tác dụng kháng histamin, kháng serotonin, an thần, giảm ho, chống nôn.

#### + **Chỉ định**

Điều trị các triệu chứng dị ứng như viêm mũi mùa, viêm kết mạc, mày đay...

Ho khan gây khó chịu nhất là ho do dị ứng, do kích thích nhất là về ban đêm.

Điều trị mất ngủ (tạm thời)

Nôn thường xuyên ở trẻ em

+ **Chống chỉ định**: trẻ < 2 tuổi, người giảm bạch cầu, bí tiểu, glaucome góc đóng, rối loạn chức năng gan thận, bệnh parkinson....

Thận trọng với người cao tuổi (đặc biệt khi thời tiết quá nóng hay quá lạnh), vì có nguy cơ hạ thân nhiệt hay tăng thân nhiệt.

#### + **Cách dùng và liều lượng**

Kháng histamin và trị ho: người lớn uống 5 - 40mg/ngày chia 3- 4 lần. Trẻ em 0,5 - 1mg/kg/ngày

Gây ngủ: người lớn 5 - 20mg trước ngủ tối. Trẻ em 0,25 - 0,5mg/kg

Chữa mày đay, sẩn ngứa; người lớn uống 10mg/lần, 2 - 3 lần/ngày.

Thuốc tiêm dùng trong trạng thái sốc rệu cấp: người lớn tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp 50 - 200mg/ngày.

Viên nén : 5mg; 10mg

Siro 7,5mg/5ml; siro mạnh 30mg/5ml

Ống tiêm 5ml = 25

– **Denoral**

Viên nén có chứa : buzepid metiodid 1mg, clocinizin dihydroclorid 5mg và norephedrin 30mg.

Tác dụng giảm bài tiết mũi họng và chống dị ứng.

Dùng trong viêm mũi , nghẹt mũi, chảy nước mũi, viêm xoang...

Người lớn uống ngày 3 viên chia 3 lần . Trẻ em 2 – 3 viên/ngày.

### **3. Thuốc chữa hen**

Có 2 loại thuốc được dùng trong điều trị hen:

Các thuốc làm giãn phế quản: thuốc cường  $\beta_2$  adrenergic, theophylin, thuốc huỷ phó giao cảm.

Các thuốc chống viêm: corticoid, cromolyn, medocromil

#### **3.1. Thuốc giãn phế quản**

##### **3.1.1. Loại cường $\beta_2$ adrenergic**

– **Cơ chế tác dụng**

+ Gây giãn cơ trơn khí phế quản.

+ Ức chế giải phóng histamin và leucotrien khỏi dưỡng bào ở phổi, làm tăng chức phận của hệ thống lông mao, giảm tính thấm của mao mạch phổi và ức chế phospholipase  $A_2$

+ Tăng khả năng chống viêm của corticoid khí dung (do giãn mao mạch)

– **Phân loại** : các thuốc được chia 2 loại

+ Loại có tác dụng ngắn: salbutamol, terbutalin, fenoterol, dùng để cắt cơn hen. Thường dùng dạng hít, tác dụng sau 2 - 3 phút, kéo dài 3 - 5 giờ.

+ Loại tác dụng dài: salmeterol, formoterol, tác dụng kéo dài hơn 12 giờ (do gắn mạnh vào receptor  $\beta_2$ ) dùng phối hợp với corticoid để dự phòng dài hạn và kiểm soát hen.

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, run (đầu ngón tay). Hiếm gặp là nhức đầu, mất ngủ, giãn mạch ngoại biên.

+ Quá mẫn, run, tăng đường máu

+ Đường khí dung có thể gây co thắt phế quản...

– **Thận trọng** : cường giáp, bệnh tim mạch, tăng huyết áp, loạn nhịp, đái tháo đường,

– **Các thuốc**

+ **Salbutamol**

• Chỉ định: điều trị hen và bệnh tắc nghẽn đường thở có hồi phục (co thắt phế

quản trong viêm phế quản, giãn phế quản...)

- Liều lượng:

Cơn hen cấp : hít mỗi lần 100 - 200mcg (1 - 2 xịt định liều), sau 15 phút nếu không giảm có thể hít lần 2, tối đa 3 - 4 lần/ngày hoặc tiêm bắp hay tiêm dưới da mỗi lần 500mcg, nhắc lại sau 4 giờ nếu cần.

Cơn hen cấp nghiêm trọng: phải dùng dạng khí dung người lớn liều 2,5 - 5mg/lần, tối đa 4 lần /ngày hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 250mcg, nhắc lại nếu cần. Trẻ em 50 - 150mcg/kg ( 0,01 - 0,03ml dung dịch 0,5%/kg, không được quá 1ml).

Đề phòng cơn hen do gắng sức : người lớn hít 100 - 200mcg trước khi vận động 15 - 30 phút, hoặc uống 2 - 4 mg trước khi vận động 2 giờ. Trẻ em hít 100mcg trước khi gắng sức 15 - 30 phút.

Dạng viên nén uống hiện nay ít dùng.

Dùng đường khí dung nồng độ thuốc trong máu chỉ bằng 1/10 - 1/50 so với đường uống nên giảm tác dụng không mong muốn.

Viên nén: 2mg, 4mg

Siro 2mg/5ml (lọ 60mg/150ml)

Ống tiêm 1ml/0,5mg

Bình phun mù định liều có 100 liều; 200liều ( mỗi liều 100mcg)

Dung dịch phun sương 0,5% lọ 10ml

Dung dịch phun sương đơn liều 2,5mg và 5mg/2,5ml

+ **Terbutalin**

- Chỉ định tương tự salbutamol

- Liều lượng:

Người lớn : cơn hen cấp hít 250 - 500mcg/lần ( 1 - 2 xịt), tối đa 3 - 4 lần/ngày hoặc tiêm dưới da , tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch chậm 250 - 500mcg/lần, tối đa 4 lần/ngày.

Trẻ em tiêm dưới da 5mcg/kg/lần, ngày 3 - 4 lần. bệnh nặng có thể dùng 10mcg/kg/lần.

Viên nén 2,5mg

Ống tiêm 1ml = 0,5mg

Viên tác dụng kéo dài 5mg

Siro 0,3mg/ml

Bơm xịt 0,25mg/liều

Khí dung đơn liều 5mg/2ml

+ **Salmeterol** (serevent)

Chỉ định : điều trị dự phòng dài hạn bệnh hen, tắc nghẽn đường hô hấp phục hồi được, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Liều dùng chữa hen người lớn hít 50 - 100mcg/lần ( 2- 4 xịt), ngày 2 lần. Trẻ

em > 4 tuổi hít 50mcg (2 xịt)/lần, ngày 2 lần.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hít 50mcg/lần, ngày 2 lần

Bình xịt định liều chứa 120 liều (mỗi liều 25mcg)

+ **Formoterol**

Chỉ định tương tự salmeterol

Liều lượng: người lớn và trẻ > 12 tuổi hít 1 nang /lần (6 - 12mcg). Bệnh nặng hít 2 nang ( 24mcg)/lần, ngày 2 lần

Viên nang dùng để hít 12mcg, kèm ống hít riêng.

### 3.1.2. Thuốc huỷ phó giao cảm

“ **Ipratropium**”

#### – Tác dụng

+ Là thuốc kháng acetylcholin nên có tác dụng ức chế phó giao cảm. Khi được phun, thuốc tác dụng chọn lọc gây giãn cơ trơn phế quản, không ảnh hưởng đến sự bài tiết dịch nhầy phế quản, không ảnh hưởng đến chức năng tim mạch, tiêu hóa.

+ Đường khí dung chỉ có 1% thuốc được hấp thu, 90% nuốt vào đường tiêu hóa thải theo phân nên ít gây tác dụng không mong muốn toàn thân. Thuốc tác dụng tối đa sau 30 - 60 phút và kéo dài 3 - 6 giờ

+ Tác dụng giãn phế quản trên người hen chậm và không mạnh bằng thuốc cường  $\beta_2$  loại tác dụng ngắn, trong điều trị thường phối hợp với thuốc cường  $\beta_2$ .

– **Tác dụng không mong muốn**: khô miệng, buồn nôn, táo bón, đau đầu, bí tiểu, phản vệ, nhịp tim nhanh, co thắt phế quản, cao nhãn áp cấp ở người có tiền sử bệnh.

– **Chỉ định**: được dùng khi người bệnh hen dùng thuốc cường  $\beta_2$  với liều điều trị đã xuất hiện tác dụng không mong muốn nặng.

– **Chống chỉ định** : quá mẫn với thuốc

– **Thận trọng** : với người cao nhãn áp góc hẹp, phì đại tuyến tiền liệt, ...

#### – Cách dùng và liều lượng

Dạng khí dung: người lớn và trẻ > 6 tuổi 20 - 40mcg/lần ( 1 - 2 xịt), 3 - 4 lần/ngày. Trẻ < 5 tuổi 20mcg/lần (1 xịt)

Dạng phun sương: người lớn 100 - 500mcg/lần, 4 lần/ngày. Trẻ em 3 - 14 tuổi 100 - 300mcg/lần. ngày 3 lần.

Dịch cho khí dung: 4mg/10ml (200 liều)

Dung dịch phun sương: 0,25mg/2ml (cho trẻ em); 0,5mg/ml (cho người lớn)

### 3.1.3. Theophyllin và các dẫn xuất

#### – Tác dụng và cơ chế tác dụng

+ Do ức chế phosphodiesterase, theophyllin làm tăng AMPv, nên có tác dụng tương tự thuốc cường adrenergic.

+ Làm giãn phế quản và kích thích trung tâm hô hấp ở hành não, làm tăng biên

độ và tần số hô hấp.

+ Làm tăng tần số và lưu lượng tim, tăng sử dụng oxy của cơ tim và tăng lưu lượng mạch vành

+ Kích thích thần kinh trung ương (kém cafein)

+ Giãn cơ trơn đường mật và niệu quản. Tác dụng lợi niệu kém theobromin

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Nhịp nhanh, tình trạng kích thích, mất ngủ, bồn chồn., nôn, loạn nhịp, hạ huyết áp.

+ Trẻ em có thể gây cơn co giật liên tục dễ tử vong..

– **Thận trọng:** bệnh tim, tăng huyết áp, cường giáp, tiền sử dạ dày- tá tràng, suy gan

– **Chỉ định:** điều trị dự phòng và kiểm soát cơn hen về đêm

– **Chế phẩm và liều lượng:**

+ Viên theophyllin giải phóng chậm (theostat, nuelin SA): uống 200- 400mg, cách 12 giờ uống 1 lần.

+ Aminophyllin ( là hỗn hợp của theophyllin và ethylendiamin): uống 100 - 300mg/lần, ngày 3 - 4 lần ( sau ăn). Tiêm tĩnh mạch chậm (trong 20 phút) liều 5mg/kg.

Do giới hạn an toàn giữa liều điều trị và liều độc gần nhau, tác dụng giãn phế quản kém thuốc cường  $\beta_2$ , trong khi nguy cơ xuất hiện tác dụng không mong muốn khá cao, vì vậy thuốc không được lựa chọn đầu tiên trong cắt cơn hen.

Hiện nay không dùng thuốc giải phóng nhanh, chủ yếu dùng theophyllin giải phóng chậm, duy trì nồng độ thuốc trong máu 12 giờ

**Theophyllin:** Viên 100mg, 200mg

Viên tác dụng kéo dài: 50mg, 100mg, 200mg, 300mg

Viên đặt trực tràng 350mg

Thuốc truyền tĩnh mạch 1ml = 0,4mg (400mg), 1ml = 0,8mg (400mg, 800mg), 1ml = 1,6mg (400mg, 800mg), 2ml = 2mg (200mg)

**Aminophyllin:** Viên nén: 100mg, 150mg, 200mg

Ống 2ml : 0,48g (tiêm bắp); 5 hay 10ml : 0,24g (tiêm tĩnh mạch)

**Tedralan:** là theophyllin giải phóng chậm, mỗi viên chứa 200mg hoạt chất, không dùng cho trẻ < 13 tuổi. Người lớn uống 5 – 8mg/kg/ngày chia 2 lần ( $\leq$  800mg/ngày)

### 3.2. Các thuốc chống viêm

#### 3.2.1. Glucocorticoid

Các glucocorticoid dùng đường hít : beclometason dipropionat, budesonid và fluticason propionat (3 thuốc này tác dụng tương đương nhau), ciclesonid, mometason.

– **Tác dụng:** có hiệu quả tốt trong điều trị hen do thuốc có tác dụng chống viêm, làm giảm phù nề, giảm bài tiết dịch nhầy vào lòng phế quản và giảm các phản ứng dị ứng.

– **Cơ chế tác dụng:** xem phần hormon vỏ thượng thận

– **Tác dụng không mong muốn**

Nhiễm nấm candida ở miệng, họng khi dùng đường hít

Dùng liều cao và kéo dài gây ức chế tuyến thượng thận, giảm mật độ xương, tăng nhãn áp...

– **Chế phẩm và liều dùng**

+ **Beclometason dipropionat** : khí dung định liều mỗi lần 100 - 400mcg, ngày 2 lần, sau chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh.

+ **Budesonid (pulmicort)**

Hít mỗi lần 200mcg, ngày 2 lần

Chế phẩm phối hợp : Symbicort chứa formoterol và budesonid với các hàm lượng formoterol/budesonid mỗi lần xịt là 4,5mcg/80mcg; 4,5mcg/160mcg; 9mcg/320mcg. Người lớn và trẻ >12 tuổi xịt 1 - 2 xịt/lần, ngày 2 lần. Liều duy trì 1 xịt/lần/ngày

+ **Fluticason propionat**

Khí dung định liều mỗi lần 100 - 250mcg, ngày 2 lần. Trẻ em 4 - 16 tuổi mỗi lần 50 - 100mcg, ngày 2 lần

Chế phẩm phối hợp: seretide chứa salmeterol và fluticason propionat với hàm lượng salmeterol / fluticason propionat mỗi lần xịt là 25mcg/50mcg; 25mcg/125mcg; 25mcg/250mcg. Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi xịt 2 xịt/lần, ngày 2 lần.

### 3.2.2. Cromolyn natri

– **Tác dụng**

+ Ức chế dưỡng bào của phổi giải phóng chất trung gian hóa học do tương tác kháng nguyên - kháng thể. Không chống viêm, không kháng histamin

+ Thuốc chỉ có tác dụng phòng cơn song kém hơn glucocorticoid đường hít. Thuốc hít ít hấp thu nên ít gây độc toàn thân.

– **Tác dụng không mong muốn:** ho, co thắt nhẹ phế quản, nhức đầu, buồn ngủ, rối loạn tiêu hóa, quá mẫn.

– **Chỉ định**

+ Xịt vào miệng kiểm soát các cơn hen do dị nguyên như phấn hoa bằng cách ngăn ngừa co thắt và chít hẹp phế quản.

+ Xịt mũi được dùng để kiểm soát các triệu chứng viêm mũi dị ứng.

+ Dung dịch nhỏ mắt điều trị viêm kết mạc dị ứng.

– **Cách dùng và liều lượng**

Thuốc xịt khí dung vào miệng cung cấp 800 mcg cromolyn natri/lần bơm trong hộp xịt đã định liều 8,1g và 14,2g.



Dung dịch nhỏ mũi 40mg/ml cromolyn trong hộp xịt 13 hoặc 26ml. Mỗi lần bơm cung cấp 5,2mg.

Dung dịch nhỏ mắt 4% dung dịch cromolyn trong chai 10ml.

#### **4. Thuốc dùng trong hội sức hô hấp**

Ngoài cafein là thuốc có tác dụng ưu tiên trên vỏ não, các thuốc khác đều có tác dụng chủ yếu trên hành não. Với liều điều trị, trên người bình thường tác dụng không rõ. Với liều cao các thuốc đều gây co giật, lúc đầu là co cứng, ngay sau đó chuyển sang co giật rung (cơ chế còn chưa rõ)

##### **4.1. Cafein và các alcaloid dẫn xuất của xanthin**

Lấy ở lá chè, hạt cà phê, hạt coca, ca cao hoặc tổng hợp từ acid uric. Có 3 chất được dùng trong điều trị là cafein, theophylin, theobromin. Hai thuốc theophylin và theobromin đã nói trong bài thuốc lợi niệu, vì vậy phần này sẽ nói về cafein

Cafein có khoảng 1,3% trong cà phê. Một tách cà phê có từ 100 – 150mg cà phê.

##### **– Tác dụng**

+ Trên vỏ não làm mất cảm giác mệt nhọc, buồn ngủ, làm tăng quá trình hưng phấn vỏ não, tăng nhận cảm các giác quan, làm ý kiến đến nhanh, trí tuệ minh mẫn. Liều cao kích thích toàn bộ hệ thần kinh trung ương, liều độc gây các cơn co giật rung.

+ Trên tim mạch: liều nhẹ làm tim đập chậm, liều cao làm tim đập nhanh (tác dụng này còn phụ thuộc vào từng cá thể)

+ Liều điều trị ít thay đổi huyết áp

+ Trên hô hấp: kích thích trung tâm ở hành não, làm giãn phế quản và giãn mạch phổi do tác dụng trực tiếp trên cơ trơn, tác dụng rõ khi trung tâm hô hấp đã bị ức chế bởi thuốc mê, thuốc ngủ hay morphin.

+ Trên thận : làm giãn mạch thận và lợi niệu

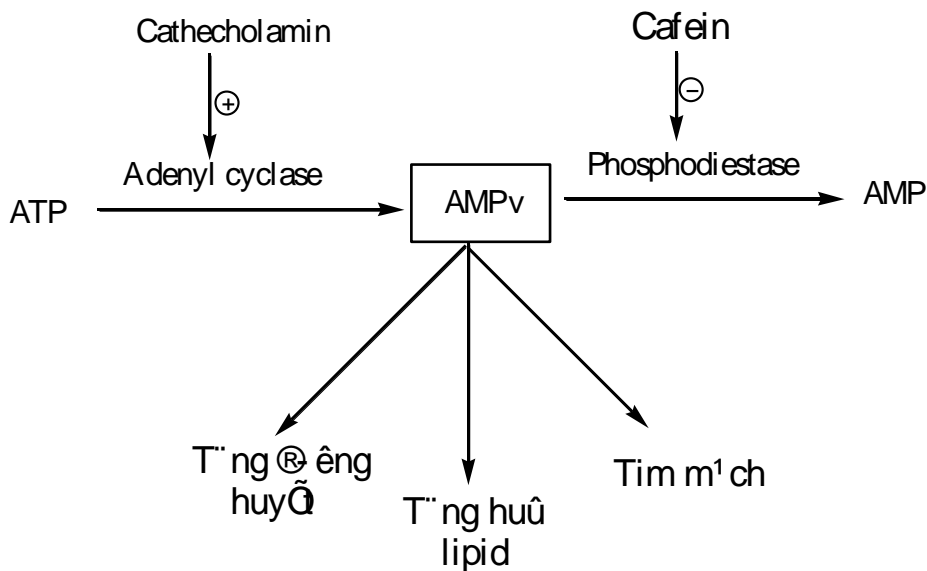
+ Trên dạ dày: làm tăng tiết dịch vị cơ sở, tăng tính acid của dịch vị nên có thể gây loét dạ dày thực nghiệm bằng cách cho uống cà phê kéo dài.

##### **– Cơ chế tác dụng**

+ Giải phóng catecholamin

+ Huy động calci và ức chế sự thu hồi calci vào túi lưới nội bào

+ Ức chế phosphodiesterase, làm bền và tăng AMPv. Catecholamin cũng làm tăng AMPv, tăng tổng hợp AMPv từ ATP



– **Chỉ định**

- + Quá trình hưng phấn của thần kinh trung ương bị giảm
- + Chữa cơn hen
- + Suy tim ( không dùng trong viêm cơ tim)
- + Phối hợp với thuốc hạ sốt để đối kháng với tác dụng ức chế tim của các thuốc này

– **Liều lượng** : ống tiêm cafein natri benzoat 1 ml = 0,07g. Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 1 – 2 ống/ngày.

**4.2. Long não:** Lấy từ tinh dầu gỗ cây long não

– **Tác dụng**

+ Tác dụng ngoài da : giãn mạch và giảm đau

+ Trên thần kinh: kích thích vỏ não và hành não, đặc biệt kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch khi trung tâm này đã bị ức chế như ngộ độc morphin. Liều cao gây các cơn co giật rung.

+ Trên tim: với tim nhiễm độc vì cloroform, kali clorid, digitalis thì long não hồi phục lại nhịp tim, biên độ và chống rung tim.

– **Chỉ định**

- + Xoa bóp ngoài da
- + Kích thích trung tâm hô hấp, tuần hoàn trong trường hợp trụy mạch.. Tuy nhiên, do có các thuốc khác tốt hơn nên ngày nay ít dùng

– **Liều lượng** : đóng ống dung dịch dầu 10% hoặc dung dịch tan trong nước 2ml = 0,2g natri camphosulfonat

**4.3. Cardiazol ( corazol)**

Thuốc có nguồn gốc tổng hợp

– **Tác dụng**

+ Kích thích trung tâm hô hấp và tuần hoàn ở hành não. Không tác dụng trực tiếp trên tim, mạch máu như long não, làm hạ huyết áp do tác dụng trên dây X. Tuy nhiên, khi suy tim do ngộ độc thuốc ngủ, corazol lại làm tăng huyết áp do kích thích trung tâm vận mạch.

+ Liều cao gây các cơn co giật cứng và sau là co giật rung. Tác dụng này để điều trị một số bệnh tâm thần

– **Chỉ định và liều lượng**

+ Trợ tim mạch và hô hấp khi bị ngộ độc thuốc ngủ. Tiêm bắp hay tĩnh mạch 0,1 – 0,8g (ít dùng).

+ Gây co giật để điều trị bệnh tâm thần phân liệt hoặc các rối loạn tâm thần khác. Dung dịch 10% tiêm nhanh vào tĩnh mạch 5ml, cơn co giật kéo dài trong vài giây và duy trì trong khoảng 1 phút (ít dùng).

#### **4.4. Nikethamid (coramin)**

– **Tác dụng**

Làm nhịp thở nhanh và sâu do kích thích qua phản xạ xoang cảnh và kích thích trực tiếp các trung tâm ở hành não. Không tác dụng trực tiếp trên tim mạch. Tác dụng nhìn chung kém corazol.

Liều cao kích thích toàn bộ thần kinh trung ương gây các cơn co giật rung

– **Chỉ định** : các trường hợp suy tim mạch và hô hấp

– **Liều lượng** : tiêm dưới da 1 ống 1 ml/lần dung dịch 25%, ngày 3 lần. Uống dung dịch 25% X – XX giọt/lần, ngày 2 – 3 lần.

#### **4.5. Bemegrid**

Liều điều trị kích thích trực tiếp trung tâm hô hấp và tuần hoàn trên hành não, làm tăng nhịp tim, tăng huyết áp, tăng biên độ hô hấp.

Liều cao gây các cơn co giật rung kiểu corazol, phạm vi an toàn rộng nên được thay thế corazol điều trị một số bệnh tâm thần bằng co giật.

Thuốc còn kích thích các sợi thần kinh vận động, làm dễ dàng sự vận chuyển xung tác thần kinh nên được dùng để điều trị một số chứng viêm dây thần kinh, đau thắt lưng.

Tiêm tĩnh mạch 30 – 150 mg, tiêm bắp 25 – 50mg để điều trị viêm dây thần kinh. ống 10ml = 0,05g

#### **LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày tác dụng, chỉ định và liều lượng của thuốc tiêu này? Phân loại thuốc tiêu

nhảy theo cơ chế?

2. Trình bày tác dụng, chỉ định và liều lượng của thuốc giảm ho?

3. Trình bày tác dụng, chỉ định và liều lượng của thuốc làm giãn phế quản? Phân loại theo cơ chế?

4. Trình bày tác dụng và chỉ định của các thuốc hồi sức hô hấp

## THUỐC CHỮA THIẾU MÁU

Mục tiêu:

1. Trình bày khái niệm, nguyên nhân thiếu máu và nguyên tắc điều trị thiếu máu
2. Trình bày tác dụng, chỉ định, liều dùng và chế phẩm của các thuốc chữa thiếu máu.

### 1. Đại cương

– **Định nghĩa:** thiếu máu là tình trạng giảm số lượng hồng cầu hoặc huyết sắc tố hoặc giảm cả hai dưới mức bình thường so với người cùng tuổi, cùng giới khỏe mạnh.

– **Nguyên nhân thiếu máu**

+ Thiếu máu cấp tính: thường gặp sau chấn thương, sau phẫu thuật...

+ Thiếu máu mạn tính do:

Nhiễm giun móc, giun tóc, rong kinh, trĩ, loét dạ dày – tá tràng.

Tan máu ở người có bất thường về hemoglobin, thiếu G<sub>6</sub>PD, sốt rét, do thuốc hay hoá chất...

Tủy xương kém hoặc không hoạt động

Thiếu các thành phần tham gia tổng hợp hemoglobin, sản xuất hồng cầu: sắt, vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>9</sub> (acid folic), B<sub>12</sub>, erythropoietin và một số kim loại như đồng, cobalt, mangan.

– **Phân loại thiếu máu** : dựa theo hình thái, kích thước hồng cầu chia ra:

- + Thiếu máu nhược sắc: hồng cầu nhỏ và chỉ số nhiễm sắc  $< 1$ .
- + Thiếu máu đẳng sắc: hồng cầu bình thường và chỉ số nhiễm sắc  $= 1$ .
- + Thiếu máu ưu sắc: hồng cầu to và chỉ số nhiễm sắc  $> 1$

## 2. Nguyên tắc điều trị thiếu máu

Kết hợp điều trị nguyên nhân với dùng thuốc hoặc điều trị triệu chứng và bồi dưỡng cơ thể:

– Khi mất máu cấp với khối lượng lớn phải truyền máu ngay, nếu chưa có máu thì truyền nước muối sinh lý hoặc ringer lactat, đồng thời tìm nguyên nhân, nơi chảy máu để điều trị.

– Thiếu máu mạn tính do giun móc, rong kinh, trĩ...: dùng thuốc điều trị nguyên nhân, kết hợp bổ xung sắt và bồi dưỡng cơ thể.

– Thiếu máu hồng cầu nhỏ: dùng sắt kết hợp với vitamin B<sub>6</sub>, tăng lượng protid, lipid trong khẩu phần ăn và điều trị nguyên nhân.

– Thiếu máu hồng cầu to: dùng vitamin B<sub>12</sub> hoặc acid folic kết hợp điều trị nguyên nhân.

– Thiếu máu do tan máu: điều trị nguyên nhân kết hợp với acid folic.

## 3. Các thuốc chữa thiếu máu

### 3.1. Sắt

#### 3.1.1. Vai trò và nhu cầu sắt của cơ thể

– Cơ thể người lớn có khoảng 3 – 5 gam sắt, trong đó 1,5 - 3 g trong hồng cầu, 0,5g trong cơ (myoglobin), phần còn lại chứa trong một số enzym và dự trữ trong các mô như gan, lách, tủy xương.

– Nhu cầu hàng ngày

+ Người bình thường là 0,5 – 1 mg.

+ Phụ nữ có kinh hoặc có thai là 1 – 2 mg, có khi tới 5 – 6 mg/ngày.

– Khi thiếu sắt sẽ gây:

+ Ảnh hưởng đến sự tạo máu

+ Thay đổi chức năng của nhiều enzym quan trọng (cytocyrom C, cytochrom reductase ...)

Vì vậy bổ xung sắt là biện pháp rất quan trọng để điều trị thiếu máu (đặc biệt là thiếu máu nhược sắc).

#### 3.1.2. Động học của sắt trong cơ thể

– **Ở dạ dày**

Sắt từ thức ăn vào dạ dày ở dạng  $\text{Fe}^{2+}$  hoặc  $\text{Fe}^{3+}$ .  $\text{Fe}^{2+}$  hấp thu dễ qua niêm mạc dạ dày, còn  $\text{Fe}^{3+}$  phải được chuyển thành  $\text{Fe}^{2+}$  nhờ acid clohydric để được hấp thu.

– **Tại ruột**

$\text{Fe}^{2+}$  gắn với apoferritin (chất mang - một protein ở tế bào niêm mạc ruột), tạo thành ferritin đi vào máu. Sau khi đưa sắt vào máu, apoferritin quay trở lại ruột để vận chuyển tiếp sắt từ ruột vào máu. Khi cơ thể thiếu sắt thì lượng apoferritin tăng lên và ngược lại.

– **Trong máu**

Sắt tách ra từ apoferritin gắn với  $\beta$  - globulin, chất vận chuyển sắt đặc hiệu tạo thành transferritin và được vận chuyển đến các mô như :

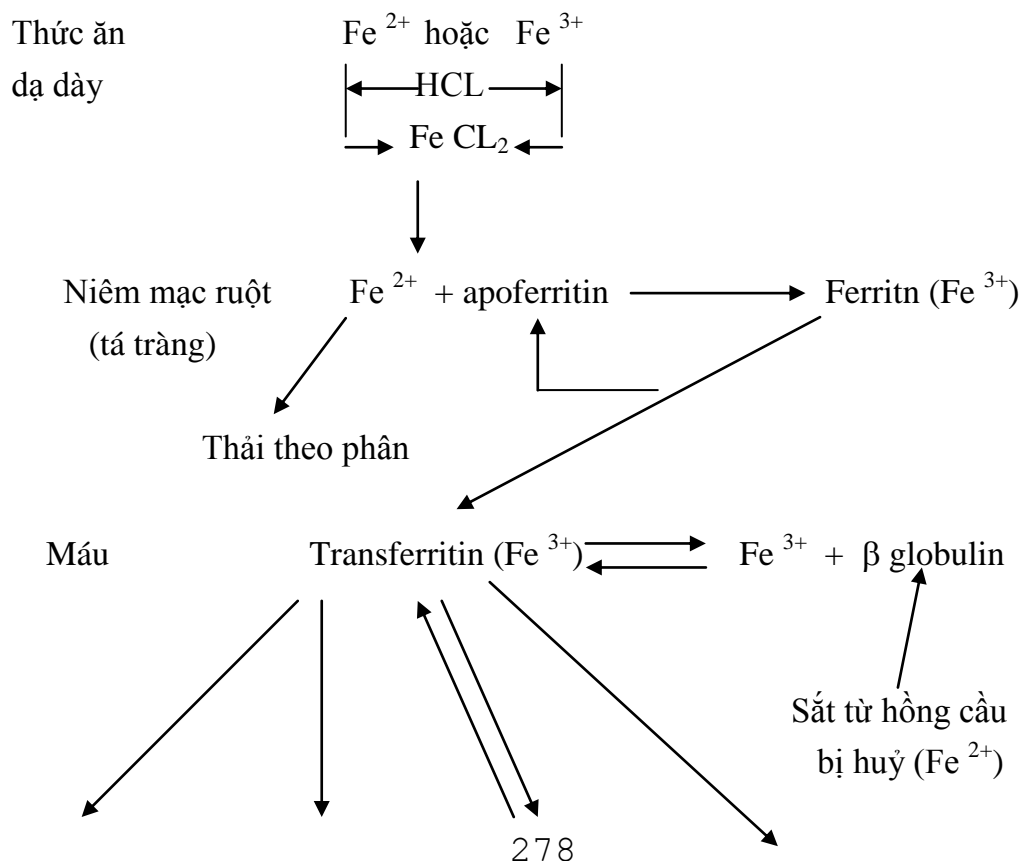
Tủy xương để tạo hồng cầu

Mô để tạo sắc tố cơ và một số enzym

Dự trữ ở gan, lách, tủy xương

– **Tại mô**

Sắt gắn với transferritin receptor ở màng tế bào. Phức hợp này đi vào trong tế bào giải phóng ra ion sắt, còn transferritin quay lại màng tế bào tiếp tục vận chuyển sắt vào trong tế bào. Khi thiết hụt sắt số lượng apoferritin tăng và giảm ferritin (giảm dự trữ) và ngược lại khi lượng sắt trong cơ thể cao thì apoferritin giảm và tăng ferritin, đồng thời tăng thải sắt qua phân, mồ hôi và nước tiểu.



Tủy xương (tạo hồng cầu)	Mô (tạo enzym, globin cơ)	Dự trữ (gan, lách, tủy xương)	Thải trừ (mô hôi, nước tiểu, kinh nguyệt)
-----------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	---

### ***Sơ đồ vận chuyển sắt trong cơ thể***

#### **3.1.3. Nguyên nhân thiếu sắt**

- Thức ăn cung cấp không đủ (thường gặp ở vùng người dân có mức sống thấp)
- Mất cân bằng giữa cung và cầu: phụ nữ có thai, đang cho con bú, trẻ đang lớn
- Giảm hấp thu ở đường tiêu hoá: người cắt một phần dạ dày, viêm ruột, dùng thuốc hay thức ăn ngăn cản hấp thu sắt...

- Chảy máu tiêu hoá (bệnh giun móc, giun tóc, trĩ), chảy máu tử cung (rong kinh)...

Khi thiếu sắt sẽ gây giảm lượng sắt dự trữ, giảm số lượng hồng cầu, giảm hemoglobin, hồng cầu có kích thước nhỏ, giảm hoạt động của enzym mà sắt giữ vai trò là cofactor.

#### **3.1.4. Chỉ định**

- Phòng và điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt với các nguyên nhân như
- Phụ nữ có thai, cho con bú, sau cắt dạ dày, hội chứng suy nhược...

#### **3.1.5. Chế phẩm và liều dùng**

- Trong điều trị sắt có thể dùng riêng rẽ hay phối hợp với một số ion hay vitamin. Thường dùng uống, đường tiêm chỉ dùng khi người bệnh không dung nạp hay rối loạn hấp thu sắt theo đường uống, suy thận mạn tính kèm theo phải lọc máu.

- Các chế phẩm sắt thường dùng đường uống trên lâm sàng ở dạng muối sulfat, clorid, fumarat, gluconat, aminoat và ascorbat.

- Liều lượng

Người lớn liều trung bình 2 -3 mg/kg / ngày.

Trẻ em liều trung bình 5 mg /kg/ngày.

Phụ nữ có thai hoặc cho con bú liều trung bình 4 - 6 mg/ kg cân nặng/ ngày.

Trong quá trình điều trị cần theo dõi lượng hemoglobin. Khi hemoglobulin máu trở về giá trị bình thường cần tiếp tục uống thuốc trong 3 - 4 tháng để tạo sự bão hoà dự trữ sắt.

#### **3.1.6. Tác dụng không mong muốn**

- Khi dùng đường uống: lợm giọng, buồn nôn, nôn, táo bón, ỉa chảy, kích ứng đường tiêu hóa.

– Khi dùng đường tiêm: đau tại chỗ tiêm, đau đầu, buồn nôn, nôn, sốt, shock kiểu phản vệ khi tiêm tĩnh mạch do vậy khi dùng cần phải tiêm tĩnh mạch chậm.

### **3.1.7. Sự quá liều lượng**

– Triệu chứng

Thường gặp ở trẻ em với liều 1- 2 g có thể gây tử vong. Triệu chứng ngộ độc có thể xuất hiện sau khi uống nhầm 30 phút đến vài giờ với biểu hiện:

+ Đau bụng, ỉa chảy, nôn dịch màu nâu hay máu, có thể có lẫn các viên thuốc.

+ Nặng: biểu hiện tím tái, mệt mỏi, ngủ gà, thở nhanh, trụy mạch và trẻ có thể tử vong sau khi ngộ độc 6 – 24 giờ.

– Điều trị

+ Điều trị triệu chứng, các biện pháp loại trừ chất độc như gây nôn, rửa ruột bằng dung dịch natri bicarbonat hoặc phosphat.

+ Nếu sắt trong máu cao trên 3,5 mg/l phải dùng deferoxamin tiêm tĩnh mạch 15mg/kg/ giờ cho đến khi hết triệu chứng, hoặc có thể dùng deferipron đường uống (tác dụng tạo chelat với ion sắt).

## **3.2. Vitamin B<sub>12</sub>**

Vitamin B<sub>12</sub> và cyanocobalamin được dùng như tên gốc chỉ tất cả các cobalamid có hoạt tính ở người. Thực tế chỉ có 2 cobalamid được dùng trong điều trị: cyanocobalamin và hydroxocobalamin.

Cơ thể không tự tổng hợp được vitamin B<sub>12</sub>, nguồn cung cấp chính từ thức ăn có nguồn gốc động vật (đặc biệt nhiều ở gan, thịt, cá, trứng...), không có trong thức ăn thực vật.

### **3.2.1. Dược động học**

– Vitamin B<sub>12</sub> có trong thức ăn (yếu tố ngoại lai) vào dạ dày gắn với một glycoprotein tiết từ tế bào thành của đáy dạ dày (yếu tố nội tại). Phức hợp “ B<sub>12</sub> – yếu tố nội tại” qua tá tràng xuống ruột gắn vào receptor đặc hiệu ở hồng tràng để được hấp thu vào máu.

– Trong máu, vitamin B<sub>12</sub> gắn với globulin có nguồn gốc ở gan gọi là transcobalamin, cụ thể:

+ Gắn với transcobalamin II để vận chuyển vitamin B<sub>12</sub> tới các mô (đặc biệt là nhu mô gan).

+ Gắn với transcobalamin I là dạng dự trữ (gan là cơ quan dự trữ 90%)

+ Gắn với transcobalamin III (đang nghiên cứu vai trò)

– Vitamin B<sub>12</sub> thải qua phân, nước tiểu. Thuốc có chu kỳ gan ruột nên cắt dạ dày sau 3 – 4 năm mới có biểu hiện thiếu.

### **3.2.2. Vai trò của vitamin B<sub>12</sub>**



– Vitamin B<sub>12</sub> đóng vai trò quan trọng là các coenzym đồng vận chuyển và tham gia vào nhiều quá trình chuyển hóa quan trọng, trong đó đáng chú ý là quá trình chuyển hóa của acid folic để tổng hợp acid nhân giúp tế bào nhân lên.

– Vitamin B<sub>12</sub> còn tham gia vào quá trình chuyển hóa lipid và hoạt động bình thường của hệ thần kinh ( duy trì nồng độ myelin bình thường trong các neuron của hệ thống thần kinh.)

### **3.2.3. Thiếu vitamin B<sub>12</sub>**

Nhu cầu hàng ngày của vitamin B<sub>12</sub> khoảng 0,3 – 2,6 µg/ngày (phụ thuộc vào tuổi, giới, tình trạng bệnh lý).

#### **– Nguyên nhân thiếu**

- + Do cung cấp không đủ (ăn chay).
- + Giảm yếu tố nội tại ở dạ dày sau cắt dạ dày hay bệnh viêm teo niêm mạc dạ dày.
- + Giảm hấp thu ở ruột: do viêm ruột, cắt hồng tràng, bệnh tụy tạng gây thiếu protease, rối loạn chu kỳ gan ruột.
- + Giảm số lượng, chất lượng transcobalamin do di truyền.

#### **– Dấu hiệu thiếu vitamin B<sub>12</sub>**

- + Thiếu máu ưu sắc hồng cầu to (thiếu máu ác tính Biermer).
- + Viêm nhiều dây thần kinh, đau dây thần kinh do phù nề hoặc mất myelin ở sợi thần kinh hoặc có thể làm chết tế bào thần kinh (tuỷ sống và vỏ não) gây rối loạn cảm giác và vận động (tay và chân).
- + Rối loạn trí nhớ, rối loạn tâm thần.

### **3.2.4. Chỉ định**

- Thiếu máu ưu sắc hồng cầu to Biermer
- Viêm đau dây thần kinh, rối loạn tâm thần
- Suy nhược cơ thể, chậm phát triển, già yếu
- Nhiễm độc, nhiễm khuẩn

### **3.2.5. Chống chỉ định**

- Dị ứng thuốc
- Ung thư các thể khác nhau (vì làm khối u phát triển)

### **3.2.6. Chế phẩm và liều lượng**

Thuốc có thể dùng ở dạng đơn chất hoặc hợp chất theo đường uống hay tiêm bắp (thiếu yếu tố nội phải tiêm, các chỉ định khác có thể uống hay tiêm).

#### **– Chế phẩm tiêm:**

- + Cyanocobalamin (residol, rubramin) ống 100, 500, 1000, 5000µg
- + Hydroxocobalamin (codroxomin) ống 100, 200, 250, 500, 5000 µg

#### **– Chế phẩm phối hợp:**

- + Arphos ống 10ml chứa 0,2mg cyanocobalamin, 0,176g acid phosphoric và

calci gluconat 1,07g (uống)

+ Nevramin: Viên chứa 250 µg vitamin B<sub>12</sub>, 50mg vitamin B<sub>1</sub> và 250mg vitamin B<sub>6</sub>

Ổng tiêm 2ml chứa 1mg vitamin B<sub>12</sub>, 20mg vitamin B<sub>1</sub>, 20mg vitamin B<sub>6</sub> và mepivacain 20mg

+ Vitamin 3B chứa 250mg vitamin B<sub>1</sub>, 250mg vitamin B<sub>6</sub> và 1mg vitamin B<sub>12</sub>

– Liều dùng tùy chỉ định và chế phẩm:

+ Điều trị thiếu máu, suy nhược cơ thể : liều trung bình 100 µ/ngày.

+ Điều trị viêm dây thần kinh, rối loạn trí nhớ, rối loạn tâm thần : dùng dạng tiêm 500 - 5000 µ/ngày

### **3.3. Acid folic (vitamin L<sub>1</sub>, vitamin B<sub>9</sub>)**

Có nhiều trong thức ăn động vật (thịt, cá, trứng, gan...), ngoài ra còn có trong rau xanh, hoa quả. Khi nấu chín, 90% acid folic bị phân huỷ.

Nhu cầu hàng ngày: người lớn 25 - 50µg. Phụ nữ có thai, cho con bú và trẻ em cần 100 - 200µg

#### **3.3.1. Dược động học**

– Acid folic trong thức ăn dưới dạng folat polyglutamat, vào đường tiêu hoá bị thủy phân (carboxypeptidase) và bị khử (DHF reductase) để tạo thành methyltetrahydrofolat (MTHF), chất này được hấp thu và đi vào máu.

– Methyltetrahydrofolat (MTHF) phân phối vào các cơ quan, qua được sữa, rau thai và vào được não. Tích lũy nhiều ở gan, tập trung nhiều ở não.

– Thải chủ yếu qua nước tiểu

#### **3.3.2. Tác dụng**

– Trong tế bào của mô MTHF chuyển thành tetrahydrofolat là coenzym của nhiều quá trình chuyển hóa, đặc biệt tham gia tổng hợp các nucleotid nhân purin và pyrimidin. Do đó ảnh hưởng tới tổng hợp nucleotid và tạo hồng cầu bình thường. Khi thiếu acid folic sẽ gây thiếu máu hồng cầu to.

– Chuyển serin thành glycin với sự tham gia của vitamin B<sub>9</sub>

– Chuyển deoxyuridylat thành thymidylat để tạo AND - thymine

#### **3.3.3. Sự thiếu acid folic**

– Thiếu acid folic có thể do:

+ Cung cấp không đủ

+ Giảm hấp thu do viêm ruột cấp hay mạn tính

+ Người nghiện rượu, tan máu

+ Dùng một số thuốc: methotrexat, trimethoprim, thuốc tránh thai.

+ Phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ đang lớn (cung và cầu không cân bằng)

– Triệu chứng:

- + Thiếu máu hồng cầu to không kèm tổn thương thần kinh
- + Nồng độ folat máu < 4ng/ml (bình thường là 4 – 20ng/ml)

### **3.3.4. Chỉ định**

- Thiếu máu hồng cầu to không có dấu hiệu tổn thương thần kinh
- Thiếu máu tan máu
- Giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt
- Dự phòng thiếu hụt acid folic khi dùng một số thuốc, phụ nữ có thai, cho con bú

### **3.3.5. Chế phẩm và liều lượng**

– Liều lượng : người lớn và trẻ > 3 tuổi : liều tấn công uống 5 – 10mg/ngày x 4 tháng, liều duy trì 5mg/tuần

Trẻ < 1 tuổi uống 500mcg/ngày

Trẻ > 1 tuổi uống liều như người lớn.

- Chế phẩm đơn chất
  - + Viên nén: 1mg, 5mg
  - + Dạng bột đông khô pha tiêm tĩnh mạch: 5mg, 25mg, 100mg, 200mg, 250mg.
- Chế phẩm dạng kết hợp:
  - + Biofol viên nén chứa sắt sulfat 300mg, acid folic 0,5mg
  - + Probofex viên nang chứa vitamin B<sub>6</sub> 3mg, vitamin B<sub>12</sub> 15µg, acid folic 1,5mg và sắt aminoat 600mg.

## **3.4. Erythropoietin**

### **– Tác dụng**

Erythropoietin là một hormon thiết yếu để tạo hồng cầu từ tế bào dòng hồng cầu trong tủy xương. Phần lớn do thận sản xuất để đáp ứng với thiếu oxygen mô, một phần nhỏ (10% - 14%) do gan tổng hợp (gan là cơ quan chính sản xuất ra erythropoietin ở bào thai).

Tác dụng kích thích hoạt tính gián phân các tế bào gốc dòng hồng cầu và các tế bào tiền thân sớm hồng cầu (tiền nguyên hồng cầu). Hormon này còn có tác dụng gây biệt hóa, kích thích biến đổi đơn vị tạo quần thể hồng cầu (CFU) thành tiền nguyên hồng cầu.

Epoietin alpha và epoietin beta là những erythropoietin người tái tổ hợp. Epoietin có tác dụng sinh học như erythropoietin nội sinh.

### **– Dược động học**

Erythropoietin không tác dụng khi uống. Dược động học của erythropoietin tiêm dưới da và tiêm tĩnh mạch không giống nhau. Sau tiêm dưới da 12 - 18 giờ, nồng độ trong huyết thanh đạt mức cao nhất. t/2 sau khi tiêm tĩnh mạch là khoảng 5 giờ; còn sau khi tiêm dưới da là trên 20 giờ và nồng độ thuốc trong huyết thanh vẫn giữ ở mức cao cho đến giờ thứ 48. Do đó, cách dùng thuốc kinh điển hiện nay cho phần lớn các

chỉ định là một tuần tiêm 3 lần.

– **Chỉ định**

- + Thiếu máu ở người suy thận, kể cả ở người bệnh chạy thận nhân tạo hay không.
- + Thiếu máu do các nguyên nhân khác như bị AIDS, viêm khớp dạng thấp.
- + Trẻ đẻ non thiếu máu và thiếu máu do hóa trị liệu ung thư gây ra.
- + Để giảm bớt truyền máu ở người bệnh bị phẫu thuật.

– **Chống chỉ định**

- + Tăng huyết áp không kiểm soát được.
- + Quá mẫn với albumin hoặc sản phẩm từ tế bào động vật có vú.

– **Thận trọng**

- + Người bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim.
- + Người bệnh tăng trương lực cơ mà không kiểm soát được chuột rút, có tiền sử động kinh
- + Người bệnh tăng tiểu cầu. Có bệnh về máu kể cả thiếu máu hồng cầu liềm, các hội chứng loạn sản tủy, tình trạng máu dễ đông.

– **Tác dụng không mong muốn**

Tác dụng không mong muốn thường phụ thuộc vào liều. Tiêm tĩnh mạch hay gây ra tác dụng phụ hơn tiêm dưới da.

- + Toàn thân: nhức đầu, phù, ớn lạnh và đau xương (triệu chứng giống cảm cúm) chủ yếu ở vào mũi tiêm tĩnh mạch đầu tiên.
- + Tuần hoàn: tăng huyết áp, huyết khối nơi tiêm tĩnh mạch, cục đông máu trong máy thẩm tích, tiểu cầu tăng nhất thời.
- + Máu: thay đổi quá nhanh về hematocrit, tăng kali huyết.
- + Chuột rút, cơn động kinh toàn thể.
- + Kích ứng tại chỗ, trứng cá, đau ở chỗ tiêm dưới da.

– **Chế phẩm và liều lượng**

+ Epoetin alpha (epogen, eprex): ống chứa 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 8000, 10.000 và 40.000UI., là erythropoietin người tái tổ hợp. Tiêm tĩnh mạch hay dưới da 50 - 100UI/kg/lần, tuần 3 lần. t/2 ở người suy thận mạn tính là 4 - 12 giờ

+ Epoetin beta (neorecormon): ống tiêm chứa 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 10.000 UI và lọ chứa 5000, 10.000 UI. Tiêm dưới da hay tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 40 - 60 UI/ kg trong tuần đầu, sau chỉnh liều theo bệnh nhân

Khi dùng thuốc, nên cung cấp thêm sắt giúp tủy xương sinh sản nhanh hồng cầu.

### 3.5. Các thuốc chữa thiếu máu khác

- **Vitamin B<sub>2</sub>**: thiếu vitamin B<sub>2</sub> làm giảm tổng hợp acid folic
- **Vitamin B<sub>6</sub>**: B<sub>6</sub> tham gia vào quá trình chuyển tetrahydrofolat thành 5,10

methylnetetrahydrofolat.

– **Đồng**: Làm tăng hấp thu sắt, tăng giải phóng sắt từ hệ liên võng nội mô, tăng tổng hợp các enzym chứa sắt và hemoglobin. Uống đồng sulfat 0,1mg/kg hoặc 1 – 2mg pha trong dung dịch nuôi dưỡng truyền tĩnh mạch.

– **Cobalt**: Có tác dụng kích thích giải phóng erythropoietin làm tăng sinh hồng cầu. Uống cobalt clorid 200 – 300mg/ngày.

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày sự phân loại và nguyên tắc điều trị thiếu máu ?
2. Trình bày vai trò sinh lý, dược động học và chỉ định của sắt trong cơ thể ?
3. Trình bày vai trò và chỉ định của vitamin b12 ?
4. Trình bày vai trò và chỉ định của erythropoietin ?

# THUỐC TÁC DỤNG TRÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU VÀ TIÊU FIBRIN

Mục tiêu:

1. Trình bày vai trò sinh lý, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các thuốc làm đông máu.
2. Trình bày cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của thuốc chống đông dùng ở lâm sàng.
3. Trình bày tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc làm tiêu fibrin và chống tiêu fibrin.

## 1. Thuốc tác dụng lên quá trình đông máu

### 1.1.Cơ chế đông máu

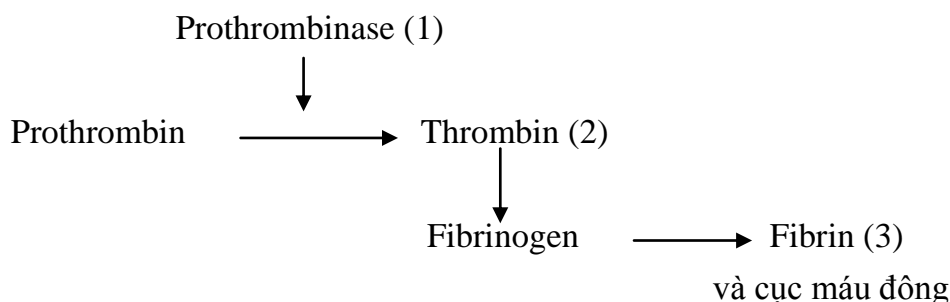
– Đông máu là quá trình máu chuyển từ thể lỏng thành thể đặc do chuyển fibrinogen thành fibrin không hoà tan và các sợi fibrin này bị trùng hợp tạo thành mạng lưới giam giữ các thành phần của máu làm cho máu đông lại.

– Bình thường, trong máu và trong các mô có các chất làm đông và chất chống đông, nhưng các chất làm đông ở dạng tiền chất, không có hoạt tính. Khi mạch máu bị tổn

thương sẽ hoạt hoá các yếu tố đông máu theo kiểu dây chuyền làm cho máu đông lại .

Quá trình đông máu trải qua 3 giai đoạn:

- + Giai đoạn tạo thành phức hợp prothrombinase (1).
- + Giai đoạn tạo thành thrombin (2).
- + Giai đoạn tạo thành fibrin (3).



## 1.2. Thuốc làm đông máu

### 1.2.1. Thuốc làm đông máu toàn thân

#### 1.2.1.1. Vitamin K (*K: koagulation - đông máu*)

– **Nguồn gốc:** có 3 nguồn gốc cung cấp vitamin K

Vitamin K<sub>1</sub>(phytonadion, phylloquinon), có nguồn gốc thực vật.

Vitamin K<sub>2</sub> (menaquinon), do 1 số vi khuẩn gram (-) đường ruột tổng hợp.

Vitamin K<sub>3</sub> (menadion), có nguồn gốc tổng hợp.

– **Vai trò sinh lý:** vitamin K giúp cho gan tổng hợp các yếu tố đông máu, đó là yếu tố II (prothrombin), VII, IX và X

– **Cơ chế:** bình thường, các yếu tố II, VII, IX, X ở dạng tiền chất. Khi có mặt vitamin K, với vai trò cofactor cần thiết cho enzym ở microsom gan xúc tác chuyển các tiền chất thành các yếu tố II, VII, IX, X có hoạt tính, tham gia vào quá trình đông máu.

– **Dấu hiệu thiếu vitamin K:**

+ Nhu cầu hàng ngày khoảng 1mcg/kg.

+ Khi thiếu sẽ xuất hiện bầm máu dưới da, chảy máu đường tiêu hoá, răng miệng, đái ra máu, chảy máu nội sọ.

+ Thiếu vitamin K trong máu sẽ xuất hiện protein bất thường (PIVKA : protein-induce- by- vitaminK- absence) mà bình thường trong máu không có yếu tố này.

– **Dược động học**

+ Vitamin K tan trong dầu, hấp thu cần có mặt acid mật. Loại tan trong dầu vào máu qua hệ bạch huyết, còn loại tan trong nước hấp thu trực tiếp vào máu.

+ Vitamin K<sub>1</sub> hấp thu nhờ vận chuyển tích cực, vitamin K<sub>2</sub> và K<sub>3</sub> hấp thu nhờ khuếch tán thụ động.

+ Sau hấp thu vitamin K<sub>1</sub> tập trung nhiều ở gan, bị chuyển hoá nhanh và thải ra

ngoài theo phân và nước tiểu.

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Mặc dù phạm vi điều trị rộng, song có thể gặp thiếu máu tan máu và chết do vàng da tan máu ở trẻ < 30 tháng tuổi khi dùng vitamin K<sub>3</sub>.

+ Vitamin K<sub>3</sub> còn gây kích ứng da, đường hô hấp, đái albumin, gây nôn và gây thiếu máu tan máu ở người thiếu G<sub>6</sub>PD.

– **Chỉ định**

- + Người thiếu vitamin K do các nguyên nhân
- + Phòng chảy máu trong và sau phẫu thuật (dùng trước vài ngày)
- + Giảm prothrombin máu.
- + Ngộ độc dẫn xuất coumarin.

– **Cách dùng và liều lượng**

+ **Vitamin K<sub>1</sub>** (aquamephyton): người lớn uống 40 - 60mg/ngày hoặc tiêm bắp 20 - 40mg/ngày. Trẻ em uống 10 - 40mg/ngày hoặc tiêm bắp 20mg/ngày.

Ống tiêm 1ml: 20mg, 50mg

Viên bọc đường: 10mg

+ **Vitamin K<sub>3</sub>** (kavitamin): uống hoặc tiêm bắp 5 - 10mg/ngày.

Viên nén: 5mg, 10mg

Ống tiêm: 1ml = 5mg

+ **Vitamin K<sub>4</sub>** (kappadione): điều trị uống 2- 4 viên/ngày. Để phòng chảy máu uống 1 - 2 viên/ngày.

Viên nén: 5mg

Ống tiêm 5 ml = 10mg, 2ml = 75mg

**1.2.1.2. Calciclorid**

– Ca<sup>++</sup> cần để hoạt hoá các yếu tố VIII, IX và X và chuyển prothrombin thành trombin.

– Liều trung bình uống 2 - 4g/ngày, dùng 3 - 4 ngày rồi nghỉ. Trường hợp chảy máu nặng, tiêm tĩnh mạch 20ml dung dịch 5% (không được tiêm bắp vì gây hoại tử tổ chức).

Ống tiêm calci clorid 10ml = 1g (dung dịch 10%)

Viên nén calci gluconat: 0,5g

**1.2.1.3. Coagulen**

– Là tinh chất máu toàn phần đặc biệt có tinh chất của tiểu cầu..

– Dùng trong ngoại khoa ở người bệnh ưa chảy máu và trạng thái chảy máu (ban chảy máu, đi ngoài ra máu...).

Coagulen ống 20ml uống 1 - 5 ống/ngày.

Hemocoagulen: ống tiêm 5ml, trong những ca chảy máu nặng tiêm tĩnh mạch 4 ống một ngày

**1.2.1.4. Carbazochrom (adrenoxyl)**

– Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thấm thành mạch nên giảm thời gian chảy máu.

– Thường dùng để phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt.

– Cách dùng và liều lượng: người lớn uống 10 - 30mg/ngày (trước ăn 1 giờ) hoặc tiêm bắp hay tiêm dưới da 1 - 3 ống/ngày. Trẻ em uống 5 - 20mg/ ngày hoặc tiêm.

Viên nén: 10mg

Ống tiêm: 1500 mcg

#### **1.2.1.5. Các thuốc khác**

– Ethamsylat và dobesilat calci: làm tăng sức cản mao mạch, giảm tính thấm thành mạch. Dùng để phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt, rong kinh. Uống 750 - 1500mg/ngày, chia 2 - 3 lần hoặc tiêm bắp 250 - 500mg. Viên nén: 250mg; Ống tiêm: 250mg

– Vitamin P (flavonoid, rutosid rutin và dẫn xuất): làm tăng sức bền thành mạch. Uống 250mg/lần, ngày 3 - 4 lần. Viên nang: 250mg

#### **1.2.2. Thuốc làm đông máu tại chỗ**

##### **1.2.2.1. Enzym làm đông máu**

###### **– Thrombokinas( prothrombinase)**

+ Là tinh chất của phủ tạng người và động vật thường lấy ở não và phổi. Có chứa thrombokinas và những yếu tố đông máu khác.

+ Dùng khi chảy máu ít, tại chỗ, chảy máu thường xuyên (chảy máu cam, răng, miệng). Nếu chảy máu nhiều phải phối hợp băng chặt.

– **Thrombin**: chuyển fibrinogen thành fibrin đơn thuần rồi thành fibrin polyme không tan trong huyết tương

Cả 2 enzym này chỉ dùng tại chỗ, chống chỉ định tiêm tĩnh mạch vì máu đang chảy sẽ bị đông rất nguy hiểm. Thường dùng dạng bột rắc tại chỗ hay dung dịch rồi băng lại. Uống để chữa chảy máu dạ dày.

##### **1.2.2.2. Những loại khác**

– Các keo cao phân tử giúp máu nhanh đông (pectin, albumin...).

– Gelatin, fibrin dạng xốp để tăng diện tích tiếp xúc, qua đó huỷ tiểu cầu nhiều hơn, giúp máu đông nhanh hơn.

– Muối kim loại nặng: làm kết tủa fibrinogen và các protein khác của máu, hay dùng dung dịch  $\text{FeCl}_3$  10% bôi tại chỗ hoặc tẩm bông  $\text{FeCl}_3$  đắp lên vết thương.

#### **1.3. Thuốc chống đông máu**

##### **1.3.1. Thuốc dùng ở phòng thí nghiệm và ngoài cơ thể**

– Để giảm vỡ tiểu cầu, ống nghiệm phải tráng parafin, colodion hoặc silion.



- Dùng natri oxalat, natri fluorid để ngăn tác dụng của  $\text{Ca}^{++}$
- Natri citrat tạo phức hợp với  $\text{Ca}^{++}$ , kết hợp với fibrinogen và các yếu tố II, VII, IX, X nên làm chậm đông máu. Máu dự trữ để truyền cho người bệnh chứa 3 - 4g natri citrat/ 0,5l máu, nếu truyền ít, vào cơ thể nồng độ đó bị pha loãng, không gây tai biến chảy máu *invivo*. Song nếu truyền nhiều cần chú ý đến độc tính của natri citrat.
- Chất cằng cua (acid etylen diamin tetracetic : EDTA) để gắp  $\text{Ca}^{++}$

### **1.3.2. Thuốc dùng ở lâm sàng**

Hiện nay có 3 loại được dùng, đó là:

Thuốc ức chế tổng hợp các yếu tố đông máu ở gan (yếu tố II, VII, IX, X), chỉ có tác dụng *invivo*.

Thuốc ức chế tác dụng của các yếu tố đông máu (heparin). Loại này tác dụng cả *invivo* và *invitro*

Thuốc chống kết dính tiểu cầu: aspirin, dipyridamol, ticlopiri và clopidogel

#### **1.3.2.1. Dẫn xuất của coumarin và indandion**

Là thuốc tổng hợp, được gọi là thuốc chống đông đường uống.

– **Cơ chế tác dụng:** do cấu trúc hoá học gần giống vitamin K, nên 2 dẫn xuất ức chế cạnh tranh enzym epoxid - reductase, làm cản trở sự khử vitamin K - epoxid thành vitamin K, là yếu tố cần cho sự chuyển các tiền chất của yếu tố II, VII, IX, X thành các yếu tố II, VII, IX, X có hoạt tính. Vì vậy, các thuốc trong nhóm này còn gọi là thuốc kháng vitamin K.

#### **– Dược động học**

- + Hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, gắn vào protein huyết tương từ 90 - 99%.
- + Tác dụng xuất hiện sau uống 24 - 36 giờ.
- + Nhiều dẫn xuất được chuyển hoá qua gan. Thải trừ qua nước tiểu, mật, sữa và qua được rau thai.

+  $T_{1/2}$  bán thải: tromexan 1 - 2giờ, dicoumarol 24 - 96 giờ, warfarin 36 giờ.

#### **– Tác dụng không mong muốn**

- + Dùng liều cao, kéo dài gây rối loạn thẩm phân mao mạch .
- + Xuất huyết (nguy hiểm ở bệnh nhân loét dạ dày - tá tràng, chấn thương, cao huyết áp).
- + Dị ứng, rụng tóc.
- + Viêm gan, thận.
- + Tăng bạch cầu ưa acid, giảm hay mất bạch cầu hạt.
- + Nước tiểu đỏ màu da cam.

#### **– Chỉ định**

- + Phòng và điều trị bệnh tắc nghẽn mạch như:

- + Viêm tĩnh mạch
- + Tắc mạch phổi
- + Nhồi máu cơ tim
- + Nghẽn mạch sau mổ...

– **Chống chỉ định**

- + Phụ nữ có thai, cho con bú.
- + Cao huyết áp, viêm tụy cấp.
- + Loét dạ dày - tá tràng tiến triển .
- + Tai biến mạch máu não.
- + Tạng chảy máu.

– **Cách dùng và liều lượng**

Dựa vào thời gian xuất hiện tác dụng, cường độ tác dụng các thuốc được xếp thành 3 nhóm chính

+ **Loại có tác dụng kéo dài**

**Warfarin**: uống hay tiêm tĩnh mạch, người lớn liều đầu tiên 5 – 10mg/ngày, trong hai ngày đầu, sau chỉnh liều theo bệnh nhân. Liều duy trì 2 – 10mg/ngày. Thời gian dùng tùy người bệnh (nếu có nguy cơ tắc mạch thường phải dùng kéo dài) hoặc có thể tiêm bắp.

Viên nén: 1mg, 2,5mg, 3mg, 4mg, 5mg, ...

Bột đông khô lọ 5mg có kèm ống nước cất 2,7ml.

**Dicumarol**: người lớn 2 ngày đầu uống 100mg/lần, ngày 2 - 3 lần, các ngày sau uống 50 - 100mg/ngày. Viên nén : 100mg

+ **Loại có tác dụng trung bình**

**Acenocoumarol (sintrom)**: liều lượng thay đổi tùy theo người bệnh, thường uống 4mg trong 2 ngày đầu, từ ngày thứ 3 uống liều 1- 8mg/ngày chia 2 lần .

Viên nén: 1mg, 2mg, 4mg.

**Phenindion** : uống 75mg (1lần) vào buổi tối. Viên nén: 50mg

+ **Loại thuốc tác dụng nhanh**

**Tromexan**: ngày đầu uống 0,3g/lần, ngày 2 lần hoặc 0,1 - 0,15g/lần, ngày 3 lần, ngày cuối uống 0,1 - 0,2g. Viên nén: 0,1g, 0,3g

### 1.3.2.2. Heparin

– **Nguồn gốc và tính chất**

+ Được tìm thấy 1916 (*McClean*), có nhiều ở gan. Ngoài ra còn tìm thấy ở thận, phổi, hạch bạch huyết, niêm mạc ruột. Hiện nay, heparin được chiết xuất từ niêm mạc ruột lợn hoặc phổi trâu, bò hoặc bán tổng hợp.

+ Vững bền ở pH > 6,5. Uống bị phá hủy ở đường tiêu hoá.

– **Tác dụng**

- + Chống đông máu \*
- + Chống đông vón tiểu cầu
- + Hạ lipoprotein máu, đặc biệt là triglycerid
- + Làm tăng sự phân bào tế bào nội mô mao mạch, tế bào cơ trơn, tế bào trung mô gây ra sự tân tạo mạch.

– **Cơ chế chống đông máu**

+ Bình thường antithrombin III trong huyết tương phản ứng với thrombin và các yếu tố đông máu IX, X, XI, XII đã hoạt hoá làm mất tác dụng của các yếu tố này. Nhưng lúc thường các phản ứng này xảy ra rất chậm chạp.

+ Khi có mặt heparin, heparin tạo phức với antithrombin III. Phức hợp “heparin - antithrombin III” thúc đẩy nhanh phản ứng giữa antithrombin III và thrombin, antithrombin III với các yếu tố IX, X, XI và XII gấp 1000 lần so với khi không có mặt heparin. Kết quả, các yếu tố chống đông đã hoạt hoá bị mất hiệu lực, mất khả năng chuyển fibrinogen thành fibrin nên có tác dụng chống đông máu.

+ Nhờ tích điện (-) do chứa các gốc sulfat nên heparin làm biến dạng thrombin, prothrombin làm chúng dễ tạo phức với antithrombin III.

– **Dược động học:** uống không hấp thu vì bị phân huỷ ở đường tiêu hoá. Dùng đường tiêm dưới da hay tĩnh mạch không tiêm bắp. Thuốc bị heparinase phá huỷ và thải trừ nhanh qua nước tiểu. Thời gian bán thải phụ thuộc vào liều lượng. Người suy gan, suy thận có  $t_{1/2}$  kéo dài.

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Chảy máu, giảm tiểu cầu, xuất hiện sau dùng thuốc 7 – 14 ngày, hồi phục sau ngừng thuốc.

- + Dị ứng, nhức đầu, nôn, gây nốt đau, hoại tử gân nếu tiêm dưới da dài ngày
- + Dùng lâu với liều trên 15.000UI/ngày có thể gây loãng xương.
- + Tăng SGOT, SGPT

– **Chỉ định:** phòng và điều trị huyết khối (tác dụng tăng khi phối hợp với thuốc chống kết dính tiểu cầu).

– **Chống chỉ định**

- + Tạng ưa chảy máu.
- + Loét dạ dày tá tràng tiến triển.
- + Vết thương trong hay sau phẫu thuật sọ não, tuỷ sống, mắt...
- + Giảm chức năng gan, thận.
- + Viêm nội tâm mạc, lao đang tiến triển, nhiễm khuẩn

– **Cách dùng và liều lượng**

+ **Heparin**

Thường tiêm tĩnh mạch 6000UI/trong 6 giờ với tốc độ 1000UI/giờ. Hoặc tiêm

tĩnh mạch liều khởi đầu 5000 - 10.000UI, sau đó cách 4 - 6 giờ tiêm liều 5000 - 10.000UI, liều tiếp theo phụ thuộc vào thời gian Howell.

Khi quá liều phải ngừng thuốc và tiêm tĩnh mạch protamin sulfat với tốc độ 50UI/phút để chung hòa (protamin có khả năng phân ly phức hợp antithrombin III - heparin và kết hợp với heparin làm mất tác dụng chống đông).

Trẻ em liều ban đầu là 50 - 75UI/kg tiêm tĩnh mạch 1 lần. Duy trì nhỏ giọt tĩnh mạch liên tục, trẻ < 1 tuổi 28UI/kg, trẻ > 1 tuổi 20UI/kg. Đợt điều trị thường là 5 - 7 ngày.

Ống tiêm 1ml, 2ml, 2,5ml, 3ml, 5ml, 10ml, 30ml có hàm lượng 10, 100, 1000, 2500, 5000, 7500, 10.000, 15.000, 25.000, 40.000 UI/1ml.

+ **Heparin trọng lượng phân tử thấp**: tác dụng, chỉ định, chống chỉ định và tác dụng không mong muốn giống heparin nguồn gốc tự nhiên, nhưng sinh khả dụng từ chỗ tiêm dưới da cao hơn và  $t_{1/2}$  dài nên chỉ cần tiêm ngày 1 đến 2 lần.

\* Enoxaparin (levenox): trọng lượng phân tử 2000 - 6000. Tiêm dưới da 20mg/ngày, tối đa 40 mg/ngày hoặc dùng trước phẫu thuật 12 giờ để phòng ngừa huyết khối nghẽn mạch.

Bơm tiêm chứa sẵn thuốc : 0,2 ml = 20mg, 0,4 ml = 40mg.

\* Dalteparin (fragmine): Trọng lượng phân tử 2000 - 9000. Phòng huyết khối tiêm dưới da 2500 - 5000 UI/lần/ngày (10 ngày).

Bơm tiêm chứa thuốc: 0,2 ml = 2500 UI, 5000UI để tiêm dưới da  
1 ml = 1000 UI (tiêm dưới da và tĩnh mạch)

* Danaproid		Liều dùng tùy theo chỉ định, tham khảo tài liệu của nhà sản xuất
* Ardeparin		
* Nadroparin		
* Tinzaparin...		

### 1.3.2.3. Heparinoid tổng hợp

Có công thức hoá học gần giống heparin, cơ chế tác dụng giống heparin nhưng tác dụng chống đông yếu hơn

Partiol tác dụng kém heparin 7 lần

Trebuton tác dụng kém heparin 3- 4 lần.

### 1.3.2.4. Hirudin

– Là đa peptid, trọng lượng phân tử 7000 - 9000, chứa trong tuyến đơn bào thực quản địa, vắt, có tác dụng chống đông máu.

– **Cơ chế tác dụng**: Hirudin ngăn cản tác dụng của thrombin thông qua sự tạo phức với thrombin, làm cho fibrinogen không chuyển thành fibrin.

Thrombin



Hirudin

← (-)

Fibrinogen —————→ Fibrin

– Dùng hirudin trong chẩn đoán xác định hoạt tính của các yếu tố đông máu như thrombin (hirudin test), nay chưa dùng trong điều trị. Tương lai sẽ sản xuất bằng kỹ thuật gen để dùng trong điều trị chống huyết khối.

#### 1.4. Thuốc chống kết dính tiểu cầu

– Trên bề mặt màng tiểu cầu có chứa các yếu tố đông máu ( I, V, VII). Có các receptor của fibrinogen và đặc tính kết dính và kết tụ nên khi thành mạch bị tổn thương, các tiểu cầu dính vào nơi bị tổn thương và dính vào nhau thành từng lớp tạo ra đĩnh cầm máu Hayem (nút trắng tiểu cầu). Sự kết dính tiểu cầu là yếu tố tạo ra mảng xơ vữa động mạch và gây tắc mạch.

– Các thuốc chống kết dính tiểu cầu được dùng trong phòng và điều trị huyết khối gồm:

+ **Aspirin (acid acetylsalicylic)**

Ngoài tác dụng hạ sốt, giảm đau và chống viêm, aspirin còn có tác dụng chống đông vón tiểu cầu.

Cơ chế tác dụng ( xem bài thuốc CVPS).

Với liều thấp duy nhất 10mg/kg cách 48 giờ aspirin ức chế 90% COX của tiểu cầu, không ảnh hưởng COX nội mô mao mạch, do vậy tác dụng chống kết dính tiểu cầu liều này là tối đa.

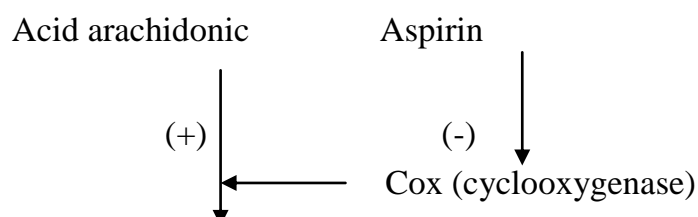
Liều cao ức chế cả COX của tiểu cầu và nội mô mao mạch, hiệu quả tác dụng không cao. Aspirin còn làm ổn định màng tiểu cầu, hạn chế giải phóng ADP và phospholipid, làm giảm kết dính tiểu cầu và tăng thời gian chảy máu.

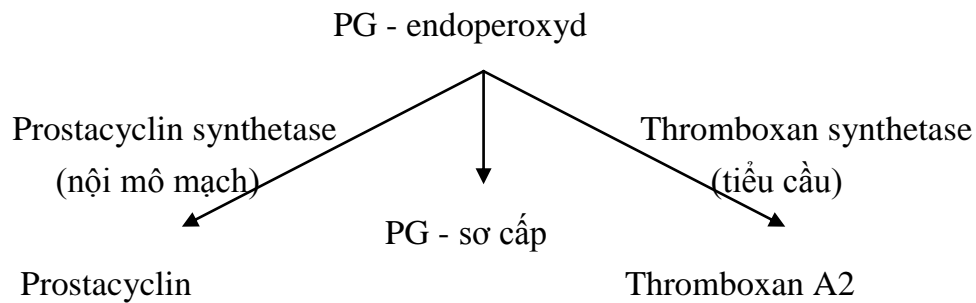
Chỉ định: phòng và điều trị huyết khối động, tĩnh mạch.

Chống chỉ định và tác dụng không mong muốn ( xem bài thuốc CVPS).

Thận trọng khi phối hợp với thuốc chống kết dính tiểu cầu khác và heparin.

Liều lượng: uống 100 - 150mg/ngày hoặc 10mg/kg cách 48 giờ





### ***Cơ chế chống đông vón tiểu cầu***

#### **+ *Dipyridamol* (peridamol)**

Vừa có tác dụng giãn mạch vành, vừa có tác dụng chống đông vón tiểu cầu.

Chỉ định: phối hợp với warfarin phòng huyết khối ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo.

Uống 75 - 100mg/lần, ngày 4 lần.

Viên nén: 25mg, 50mg, 75mg.

#### **+ *Ticlopidin* (ticlid)**

Tác dụng chống kết dính tiểu cầu. Dùng để phòng huyết khối ở người bệnh tổn thương mạch máu não hay mạch vành.

Uống 250mg/lần, ngày 2 lần, không dùng cho trẻ em.

Viên bao phim 250mg.

Có thể gây giảm bạch cầu trung tính hoặc mất bạch cầu hạt.

#### **+ *Clopidogrel* (plavix)**

Tác dụng chống đông vón tiểu cầu. Dùng sau nhồi máu cơ tim.

Uống 75 - 150mg/ ngày

Viên nén: 75mg

## **2. Thuốc làm tiêu fibrin**

Bình thường, enzym plasmin xúc tác cho sự tiêu fibrin trong máu ở thể không hoạt tính gọi là plasminogen. Khi các chất hoạt hoá (kinase, activator) được giải phóng ra khỏi tổ chức, hoạt hoá plasminogen thành plasmin. Plasmin tác động lên fibrin chuyển thành chất phân huỷ, tan được.

### **2.1. Urokinase (uk, abbokinase)**

- Được phân lập từ nước tiểu người hoặc từ nuôi cấy tế bào phôi thận người.
- Xúc tác cho phản ứng cắt liên kết peptid của plasminogen để tạo thành plasmin.
- Chuyển hoá ở gan,  $t_{1/2}$  là 15 - 20phút. Thuốc không có tính kháng nguyên, nhưng

có thể gây sốt.

- Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch, liều khởi đầu 1000 - 4500UI/kg (tiêm trong 10 phút), sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 4.400UI/giờ, trong 12 giờ.

Lọ thuốc bột: 75000UI có kèm ống dung môi 5ml

## **2.2. Streptokinase (sk, kabikinase)**

- Được phân lập từ liên cầu tan máu nhóm A.
- Thuốc kết hợp với plasminogen tạo thành phức hợp “Sk - plasminogen”, có tác dụng cắt liên kết peptid của plasminogen chuyển thành “SK - plasmin” có hoạt tính tiêu fibrin.

- Ngoài tiêu fibrin, thuốc còn xúc tác cho phản ứng thủy phân nucleoprotein, nên làm loãng các dịch đông đặc như mủ.

- Tiêm tĩnh mạch  $t_{1/2}$  từ 18 - 83 phút (tùy liều). Là "protein lạ", có tính kháng nguyên, tạo ra kháng thể kháng sk (kháng thể xuất hiện ngay vào thứ 8 dùng thuốc và tồn tại 6 tháng nên không dùng liên tục 2 đợt cách < 6 tháng).

- Liều lượng:

Tiêm tĩnh mạch liều đầu 500.000UI trong 30 phút, sau đó tiêm 100.000 - 150.000UI mỗi giờ liên tục trong 24 - 48 giờ.

Hoà 20.000 - 100.000UI vào 5 - 20ml nước muối sinh lý tiêm thẳng vào túi mủ, sau 6 - 24 giờ hút dịch ra.

Lọ thuốc tiêm: 50ml = 1.500.000UI

6,5ml = 250.000UI, 750.000UI

## **2.3. Chỉ định của urokinase và streptokinase**

- Tắc nghẽn động, tĩnh mạch
- Nghẽn mạch phổi
- Nhồi máu cơ tim
- Viêm mủ, đông máu màng phổi hoặc ở các khớp xương hay các hạch (dùng tại chỗ)
- Bơm vào ống dẫn lưu để tránh tắc (streptokinase)

## **2.4. Chống chỉ định của urokinase và streptokinase**

- Sau phẫu thuật < 8 ngày, sau đẻ hoặc sảy thai < 4 ngày
- Cao huyết áp nặng, rối loạn quá trình cầm máu
- Dị ứng với thuốc
- Dùng sk chưa quá 6 tháng, mới bị bệnh do liên cầu
- Có thai (gây bong rau sớm)

- Xuất huyết tiêu hoá nặng
- Tiền sử tai biến mạch máu não, viêm màng ngoài tim cấp, phẫu thuật động mạch chủ.

### 3. Thuốc chống tiêu fibrin

Trạng thái bệnh làm tiêu fibrin nhanh sẽ gây chảy máu trầm trọng, thí dụ: người có tăng plasmin máu.

Plasmin còn kết hợp với 1 số yếu tố đông máu, gây hủy hoại chúng dẫn đến cơ chế đông máu càng rối loạn.

Những chất sinh ra do fibrin phân hủy kết hợp với fibrin làm mất tác dụng của fibrin. Kết quả chảy máu càng trầm trọng

Thuốc chống tiêu fibrin sẽ có tác dụng cầm máu.

#### 3.1. Aprotinin

– Là đa peptid, lấy từ tuyến mang tai, phổi, gan.  $t_{1/2}$  là 150 phút, tiêm tĩnh mạch hay truyền tĩnh mạch liều tùy theo chỉ định.

– Thuốc tạo phức với plasmin thành phức mới "aprotinin - plasmin" không có hoạt tính plasmin. Thuốc còn ức chế các enzym huỷ protein khác: trypsin, chymotrypsin, kalikrein.

– Thải qua nước tiểu ở dạng mất hoạt tính nên không dùng chống tiêu fibrin đường tiết niệu.

– Liều lượng:

Phòng chảy máu khi phẫu thuật tim mở liều 2.000.000UI.

Chảy máu do tăng plasmin máu liều khởi đầu 500.000 - 1.000.000UI.

Ống tiêm 10ml = 100.000UI.

Lọ 5ml = 100.000UI

#### 3.2. Thuốc tổng hợp

– **Cơ chế tác dụng**

+ Ức chế sự hoạt hoá của plasminogen.

+ Kìm hãm không cho plasmin tác động lên fibrin, nên fibrin không bị giáng hoá bởi plasmin nữa.

– **Chỉ định**

+ Trạng thái tiêu fibrin nguyên phát

+ Tiêu fibrin cấp

+ Dự phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt...

– **Chống chỉ định**

+ Suy thận nặng



+ Tiền sử hoặc đã có biểu hiện huyết khối tĩnh mạch hay động mạch

– **Chế phẩm và liều lượng**

+ **Acid  $\epsilon$  amino caproi (EACA)**: dự phòng chảy máu người lớn uống 2 - 10g/ngày, chia 2 - 4 lần hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 4 - 8g/ngày. Điều trị tiêm tĩnh mạch hoặc uống 16 - 24g/ngày, chia 4 lần

Ống 5ml, 10ml = 2g

20ml = 8g

Viên nén: 0,05g

+ **Acid tranexamic (tranxamin, AMCHA)**

Người lớn uống, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch chậm 2 - 4g/ngày. Trẻ em 20mg/kg/ngày, chia 2 - 4 lần.

Viên nang: 250mg.

Ống tiêm 5ml, 10ml dung dịch 5% và 10%.

+ **PAMBA** (*acid p. amino methyl benzoic*).

+ **AMCA** (*acid trans 4 - amino methyl cyclohexancarboic*).

**LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày tác dụng, cơ chế, chỉ định của vitamin K.
2. Trình bày tác dụng, cơ chế và chỉ định của dẫn xuất coumarin và indandion.
3. Trình bày tác dụng, cơ chế và chỉ định của Heparin.
- 4 Trình bày tác dụng, cơ chế và chỉ định của thuốc làm tiêu fibrin.
5. Trình bày tác dụng, cơ chế và chỉ định của thuốc chống tiêu fibrin.

# THUỐC LÀM HẠ GLUCOSE MÁU

Mục tiêu:

1. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng lâm sàng của các thuốc điều trị đái tháo đường typ 1.
2. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng lâm sàng của thuốc điều trị đái tháo đường dùng đường uống.

## 1. Đại cương

– Bình thường glucose máu khoảng 0,8 - 1,2g/l. Khi cơ thể sử dụng nhiều glucid (lao động nặng, hưng phấn thần kinh, sốt...) thì glucose máu lên tới 1,2 - 1,5g/l. Khi nghỉ ngơi glucose có thể giảm 0,8g/l. Nếu vượt quá 1,6g/l thì glucose bị đào thải qua thận, nếu giảm <0,6 g/l thì các tế bào rơi vào tình trạng thiếu năng lượng, có thể dẫn tới hôn mê.

– Trong cơ thể, glucose máu được duy trì ở nồng độ hằng định nhờ insulin, glucagon, hormon tăng trưởng, cortisol và catecholamin. Khi rối loạn các yếu tố trên, đặc biệt là giảm số lượng và giảm sự nhạy cảm của các tế bào với insulin sẽ gây ra bệnh đái tháo đường.

– Đái tháo đường là hội chứng của tăng đường máu, kèm rối loạn chuyển hoá lipid, protid và các tổn thương của hệ mạch. Bệnh đái tháo đường được chia 2 nhóm :

+ Nhóm phụ thuộc insulin (ĐTĐ typ I): thường gặp ở người trẻ, gầy (<40 tuổi) có giảm số lượng tế bào  $\beta$  và nồng độ insulin trong máu rất thấp. Điều trị phải dùng insulin.

+ Nhóm không phụ thuộc insulin (ĐTĐ typ II): thường gặp ở người lớn tuổi, không giảm số lượng tế bào  $\beta$  và nồng độ insulin trong máu bình thường hoặc cao. Điều trị bằng thuốc chống đái tháo đường tổng hợp đường uống.

– Thuốc hạ glucose máu được chia 2 nhóm: Insulin và thuốc hạ glucose đường uống.

## **2. Các thuốc**

### **2.1. Insulin**

Là polypeptid tách chiết từ tuyến tụy của bò, lợn, cừu. Ngày nay có thể tổng hợp hoặc tách chiết insulin của người nhờ kỹ thuật gen thông qua nuôi cấy tế bào tụy ở người.

**2.1.1. Tác dụng và cơ chế** ( xem bài hormon)

**2.1.2. Tác dụng không mong muốn**

– Dị ứng: sau tiêm lần đầu hoặc sau nhiều lần tiêm (tỷ lệ thấp)  
– Hạ glucose máu (sau tiêm quá liều): ra nhiều mồ hôi, hạ thân nhiệt, co giật hoặc nặng có thể hôn mê.

– Phản ứng tại chỗ : ngứa, đau... vì vậy nên thay đổi vị trí tiêm

– Tăng đường huyết hồi ứng (rebound): có thể gặp ở người dùng liều cao.

**2.1.3. Áp dụng lâm sàng.**

**2.1.3.1. Chỉ định.**

– Bệnh nhân đái tháo đường type 1 (bắt buộc phải sử dụng insulin để điều trị).  
– Đối với bệnh nhân đái tháo đường type 2 cần được điều trị bằng insulin khi:  
+ Trường hợp cấp cứu: tiền hôn mê, hôn mê do đái tháo đường.  
+ Bệnh nhân sút cân nhiều, suy dinh dưỡng, bệnh nhiễm khuẩn kèm theo.  
+ Chuẩn bị can thiệp phẫu thuật, trong thời gian phẫu thuật.  
+ Có biến chứng nặng do đái tháo đường: bệnh lý võng mạc, suy gan, suy thận nặng, nhồi máu cơ tim, bệnh lý tim mạch nặng.  
+ Khi dùng thuốc uống với liều tối đa không có tác dụng.  
+ Bệnh nhân là phụ nữ có thai.

**2.1.3.2. Chế phẩm**

– **Dựa vào nguồn gốc insulin được chia 2 loại**

+ **Insulin nguồn gốc động vật**: chiết xuất từ tụy bò, lợn.

Ưu điểm: giá rẻ

Nhược điểm: dễ gây dị ứng và hiệu quả điều trị không cao

+ **Insulin người**: sản xuất bằng công nghệ sinh học cao cấp.

Ưu điểm: ít gây dị ứng và hiệu quả điều trị cao.

Nhược điểm: giá thành đắt.

– **Dựa vào thời gian tác dụng insulin được chia 4 loại:**

+ **Insulin tác dụng nhanh**

Tiêm dưới da tác dụng xuất hiện sau 30 phút và kéo dài 6 - 8 giờ. Thuốc có thể dùng đường tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch.

Ưu điểm: thời gian tác dụng ngắn và mạnh, dùng để giảm đường sau ăn và đặc biệt tốt trong cấp cứu tăng đường máu.

Nhược điểm: phải tiêm nhiều lần trong ngày.

+ **Insulin tác dụng trung bình (bán chậm)**

Neutral Protamin Hegedom Insulin (Insulin NPH): dạng nhũ dịch tiêm dưới da tác dụng xuất hiện sau 1 - 4 giờ và kéo dài 12 - 20 giờ.

Insulin Leute: dạng nhũ dịch tiêm dưới da tác dụng xuất hiện sau 2 - 4 giờ và kéo dài 12 - 24 giờ. Hiện nay dùng thay Insulin NPH.

+ **Insulin tác dụng chậm**

Insulin kềm tác dụng chậm (Utralente Insulin), tiêm dưới da tác dụng xuất hiện sau 4 - 6 giờ kéo dài 30 giờ nên ngày tiêm 1 mũi

Nhược điểm: đỏ, đau nơi tiêm, do tác dụng kéo dài nên khó tính liều, vì vậy hiện nay hầu như không dùng nữa.

+ **Loại pha trộn** : được pha trộn giữa insulin tác dụng nhanh và tác dụng trung bình theo tỷ lệ nhất định. Insulin mixtard có 30% insulin tác dụng nhanh và 70% insulin tác dụng trung bình

Ưu điểm: tiện dùng, phù hợp hơn với sinh lý.

Loại dùng cho bơm tiêm: 1ml có 40UI lọ 10ml (400 UI)/lọ

Loại dùng cho bút tiêm: 1ml có 100UI trong ống 3ml (300 UI)

**2.1.3.3. Cách dùng và liều lượng**

Liệu pháp insulin được dùng tại bệnh viện giai đoạn đầu. Liều lượng dựa vào nhu cầu của mỗi bệnh nhân và phải được điều chỉnh theo kết quả giám sát đều đặn nồng độ glucose máu.

Liều khởi đầu thông thường ở người lớn vào khoảng 20 - 40 UI/ngày, tăng dần khoảng 2 UI/ngày cho tới khi đạt tác dụng mong muốn. Tổng liều không quá 80 UI/ngày

Trẻ em: liều khởi đầu ở trẻ phát hiện sớm tăng glucosse máu trung bình không có ceton niệu là 0,3 – 0,5 UI/kg/ngày, tiêm dưới da

**2.2. Thuốc hạ glucose máu dùng đường uống**

**2.2.1. Dẫn xuất sulfonyle**

Các dẫn xuất được chia 2 thế hệ

Thế hệ I: tác dụng yếu gồm: tolbutamid, acetohexamid, tolazamid, clopropamid...

Thế hệ II : có tác dụng mạnh hơn bao gồm: glibenclamid, glipizide, gliclazid...

– **Cơ chế tác dụng**

+ Kích thích tế bào beta của tuyến tụy giải phóng ra insulin, không có tác dụng trên tổng hợp insulin. Như vậy, thuốc chỉ có tác dụng khi tế bào beta của đảo tụy không bị tổn thương

+ Làm tăng hiệu lực của insulin nội sinh và ngoại sinh do ức chế enzym insulinase của gan, ức chế kết hợp insulin với kháng thể và với protein huyết tương.

+ Một số nghiên cứu mới còn cho rằng, thuốc làm tăng số lượng, tăng tính nhạy cảm receptor của insulin ở bạch cầu đơn nhân, tế bào mỡ, hồng cầu, nên làm tăng tác dụng của insulin

– **Dược động học:** hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, nồng độ tối đa trong máu đạt sau 2 – 4 giờ, gắn mạnh và protein huyết tương (92- 99%), chuyển hoá ở gan, thải chủ yếu qua thận. Riêng glibenclamid thải chủ yếu qua gan nên dùng cho bệnh nhân có chức năng thận kém .

– **Chỉ định**

+ Đái tháo đường typ II, không phụ thuộc Insulin.

+ Người béo bụng trên 40 tuổi có Insulin máu <40 UI/ngày.

– **Chống chỉ định**

+ Đái tháo đường typ I, phụ thuộc Insulin

+ Người có thai, cho con bú

+ Suy chức năng gan, thận.

+ Đái tháo đường nặng trong tình trạng tiền hôn mê hay hôn mê.

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Hạ glucose máu.

+ Dị ứng

+ Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn, vàng da tắc mật

+ Tan máu

+ Thoái hoá bạch cầu hạt

+ Hạ natri máu (hay gặp ở clopropamid), do tác dụng giống ADH.

– **Dẫn xuất và liều lượng**

+ **Các sulfamid hạ đường huyết thế hệ 1**

• **Tolbutamide** ( diabetol, tolbutal, xyclamid)

Uống 500 - 2000mg/ngày chia 2 - 3 lần. Người mới được chẩn đoán hay có sức khỏe kém nên bắt đầu 125 - 250 mg, rồi chỉnh liều căn cứ vào mức glucose máu.

Viên nén : 250mg, 500mg

• **Chlorpropamide** (diabiner, galiron, melliner ...)

Thuốc có tác dụng mạnh hơn tolbutamide, nhưng độc tính cao hơn. Thường uống 1 lần vào bữa sáng hay chia 2 lần trước bữa sáng và tối.

Người lớn khởi đầu 250mg/ngày , sau 3 - 5 ngày tăng 50 - 125mg cho đến khi đạt kết quả. Duy trì 250mg/ngày. Bệnh nặng 500mg/ngày

Người cao tuổi khởi đầu uống 100 - 125mg/ngày

Viên nén : 100mg, 250mg

- **Tolazamid**: uống 100 - 500mg/lần, ngày chia 2 lần

Viên nén : 100mg, 250mg, 500mg

- **Acetohexamid**: uống 500 - 750mg/lần/ngày hay chia vài lần

Viên nén : 500mg

+ **Các sulfamide hạ đường huyết thế hệ 2**

- **Glipizide** (glucotrol):

Người lớn bắt đầu uống 5mg/lần/ngày, người cao tuổi hay có bệnh gan 2,5mg, sau 3 - 7 ngày tăng dần từng liều (2,5 - 5 mg). Liều duy trì 15 - 20mg/ngày (uống trước ăn sáng 30 phút). Nếu liều > 30mg phải chia 2 lần

Viên nén : 5mg, 10mg

Viên giải phóng chậm : 5mg, 10mg.

- **Glibenclamid** ( daonil, maninil...) :

Uống bắt đầu 1,5 - 5mg/ngày, tăng dần liều sau mỗi 2 tuần 1,5 - 2,5 mg cho đến khi đường huyết kiểm soát được. Liều duy trì 5 - 10 mg/ngày và liều tối đa 15mg/ngày (uống trước ăn sáng)

Viên nén : 1,5mg, 2,5mg, 5mg.

- **Gliclazid** ( diamicon, predian...) :

Uống liều bắt đầu 30mg/lần/ngày, nếu chưa đạt kết quả sẽ tăng dần liều 60mg, 90mg và tối đa 120mg/ngày (các nấc tăng liều cách nhau 2 - 4 tuần)

Viên nén: 30mg

- **Glimepirid** : là thuốc hạ đường huyết mạnh nhất trong các Sulfonyluere, liều dùng ban đầu 1mg/lần/ngày, sau tăng dần liều đến khi đường máu về bình thường thì duy trì 1- 4mg/ngày (tối đa 8mg/ngày). Có thể dùng đơn độc hay phối hợp với biguanamid, hoặc insulin

Viên 1mg, 2mg, 4mg

- Tham khảo liều các thuốc khác trong nhóm: Glyburide (diabeta, micronase),

### **2.2.2. Dẫn xuất của biaguanid**

– **Cơ chế tác dụng** (còn nhiều giả thuyết)

- + Ức chế sự tân tạo glucose ở gan

- + Tăng tổng hợp glycogen ở gan

- + Tăng tác dụng của Insulin ở ngoại vi

- + Giảm hấp thu glucose ở ruột non

- + Gây chán ăn ở những bệnh nhân béo phì...

Thuốc chỉ tác dụng khi có insulin nội sinh. Được dùng ở bệnh nhân tụy còn khả

năng tiết insulin.

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Chán ăn, buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hoá nên phải uống trong ăn và bắt đầu với liều thấp.

+ Nhiễm toan khi điều trị dài ngày do tăng acid lactic.

– **Chỉ định** : đái tháo đường thể béo phì, đái tháo đường có bệnh tim mạch vì thuốc có khả năng cải thiện tình trạng của lớp nội mạc mạch máu, tăng cường vi tuần hoàn.

– **Chống chỉ định**

+ Tiền sử nhiễm toan do tăng acid lactic

+ Nhiễm khuẩn, bệnh gan và thận cấp hay mạn

+ Suy tim, suy hô hấp, trụy mạch, sốc

+ Xơ vữa mạch, phụ nữ có thai, cho con bú

+ Đang dùng thuốc nhóm salicylat, barbiturat, kháng histamin.

– **Chế phẩm và liều dùng**

+ **Phenethylbiguanid** ( Phenformin ) : ít dùng

+ **Buthylbiguanid** ( Buformin, silubin, adebit ) : ít dùng

+ **Methylbiguanid** ( metformin, metforat, glucofase ) : uống 500 mg/lần, ngày 2 lần ( sau các bữa ăn sáng và tối). Sau mỗi tuần tăng thêm 1 viên, cho đến khi đạt liều tác dụng, tối đa 2,5g/ngày.

Viên nén : 500mg, 850mg, 1000mg

**2.2.3. Nhóm Thiazolidindion TZD (glitazones)**

– **Cơ chế tác dụng**

Tăng nhạy cảm của tế bào (tế bào cơ, mô mỡ, cơ vân) với insulin giúp tăng chuyển hóa glucid lipid.

Thực nghiệm: tăng số lượng insulin receptor ở màng tế bào, tăng tổng hợp glycogen, tăng sử dụng glucose ở ngoại vi.

– **Chỉ định**

+ Bệnh nhân ĐTĐ týp 2

+ Phối hợp với các thuốc uống khác.

– **Chống chỉ định**

+ Mẫn cảm với các thành phần của thuốc

+ Có thai, cho con bú

+ Suy tim

+ Suy gan, suy thận

+ Nhiễm trùng nặng, nhiễm toan

– **Chế phẩm và liều lượng**

+ **Rosiglitazone** ( Avandia ) : uống 4-8 mg /ngày chia 2 lần

Viên 4 mg

+ **Pioglitazone** ( Pioz ): uống 15- 45 mg / ngày/lần

Viên : 15mg, 30mg, 45mg

#### 2.2.4. Thuốc ức chế $\alpha$ - glucosidase

– **Acarbose** (glucobay)”

+ **Cơ chế tác dụng** : thuốc ức chế  $\alpha$  -glucosidase ở bờ bàn chải niêm mạc ruột và ức chế sacchase, glucoamylase, maltase ở ruột. Kết quả làm giảm hấp thu glucosse gây hạ glucose máu sau ăn.

+ **Chỉ định**

Người bệnh tăng glucose máu kèm béo bệu

Phối hợp với thuốc đường uống khác

+ **Chống chỉ định**: người rối loạn hấp thu, phụ nữ có thai, cho con bú.

+ **Cách dùng và liều lượng** : liều bắt đầu 25mg/ngày, tăng dần liều sau 4 tuần, cho đến khi đạt liều 50 - 100mg/ lần, ngày 3 lần ( uống ngay trước bữa ăn). Với người bệnh nặng trên 60kg uống 100mg/lần, ngày 3 lần.

Viên nén : 25mg, 50mg, 100 mg

+ **Tác dụng không mong muốn** : đầy bụng, khó tiêu, rối loạn tiêu hoá. Không dùng cho người viêm đường tiêu hóa, suy gan, người có thai hay đang cho con bú.

– **Miglitol** (glyset): uống 25 - 100mg/lần, ngày 3 lần

#### LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng, cơ chế, chỉ định và cách dùng của insulin ?
2. Trình bày tác dụng, cơ chế, chỉ định và cách dùng của thuốc điều trị đái tháo đường uống?



# THUỐC HẠ LIPID MÁU

Mục tiêu:

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và chỉ định của thuốc ảnh hưởng đến hấp thu và thải trừ lipid.
2. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và chỉ định của thuốc ảnh hưởng đến sinh tổng hợp lipid.

## 1. Đại cương

Tăng lipid máu là một yếu tố gây nên xơ vữa động mạch và bệnh mạch vành. Để giảm lipoprotein máu, bên cạnh việc thay đổi chế độ ăn (ăn ít lipid), tăng cường hoạt động thể lực là những biện pháp quan trọng, thì việc dùng thuốc hạ lipid máu là rất cần thiết.

### 1.1. Phân loại lipoprotein

– Trong máu, các lipid không tan được. Vì vậy, lipid phải kết hợp với protein để tạo thành lipoprotein, dạng này tan được trong nước và lipid được chuyển đến các mô.

– Protein gắn vào lipid có nguồn gốc từ niêm mạc ruột hay từ gan gọi là apolipoprotein.

– Dựa vào tỷ trọng, lipoprotein được xếp thành 5 loại như sau:

- + Hạt vi thể dưỡng chấp (chylomicron)
- + Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL : low density lipoprotein)
- + Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL : very low density lipoprotein)
- + Lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL : intermediate density lipoprotein)
- + Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL : high density lipoprotein)

– Trong cơ thể HDL có vai trò như chất “ dọn ” cholesterol (cơ chế vận chuyển cholesterol của HDL vẫn chưa rõ ). HDL có vai trò quan trọng trong bệnh xơ vữa động mạch: khi HDL trong máu  $< 0,3\text{g/l}$  thì tỷ lệ xơ vữa động mạch cao và ngược lại khi nồng độ HDL  $> 0,76\text{g/l}$  thì tỷ lệ xơ vữa rất thấp. Vì thế, một thuốc hạ lipid tốt phải làm giảm mạnh LDL và gây tăng HDL.

## 1.2. Tăng lipoprotein máu và phân loại sự tăng lipid máu

– Ở cơ thể bình thường nồng độ các lipoprotein trong máu tồn tại ở trạng thái cân bằng động. Khi có rối loạn sẽ gây nên rối loạn chuyển hóa lipid. Sự rối loạn có thể do:

- + Tăng cholesterol, triglycerid ngoại sinh.
- + Rối loạn chức năng của lipoproteinase (xúc tác cho chuyển hóa lipoprotein)
- + Yếu tố toàn thân : tăng tổng hợp lipid từ glucid và protid. Tăng hoạt động của hormon làm giảm thủy phân lipid ở trong cơ, gan và mỡ như bệnh đái tháo đường, hội chứng thận hư, ...

- + Yếu tố di truyền : rối loạn chuyển hóa lipid (giảm LDL - receptor về số lượng hay chất lượng)

– Tăng lipid máu được phân thành 6 typ sau :

Typ	Loại lipoprotein tăng cao
I	Chylomicron
II a	LDL
II b	LDL và VLDL
III	Cấu trúc bất thường của LDL
IV	VLDL
V	Chylomicron và VLDL

Thực tế lâm sàng hiện nay cho thấy, 99% hội chứng tăng lipoprotein máu thuộc typ IIa, IIb và IV. Các thuốc cũng đã được nghiên cứu và đưa vào điều trị, song chưa có thuốc nào tác dụng trên cả 6 typ.

## 1.3. Phân loại thuốc hạ lipoprotein máu

Các thuốc được chia 2 nhóm sau

- Thuốc làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid: Cholestyramin, Colestipol, Divistyramin, Colesevelam, Neomycin

- Thuốc ảnh hưởng đến sinh tổng hợp lipid, gồm:

- + Dẫn xuất acid fibrin
- + Dẫn xuất statin
- + Acid nicotinic
- + Probucol

## 2. Nguyên tắc điều trị

- Duy trì trọng lượng bình thường bằng chế độ ăn hợp lý. Cần giảm cân ở người có cân nặng thừa.
- Điều trị nguyên nhân gây tăng lipid (bệnh đái tháo đường, suy giáp, hội chứng thận hư...).
- Tránh yếu tố nguy cơ như hút thuốc lá, uống rượu, dùng corticoid...
- Tăng cường hoạt động thể lực.
- Sau 3 tháng thực hiện các nguyên tắc trên mà lipid máu vẫn cao phải dùng thuốc hạ lipid máu.
- Trong quá trình dùng thuốc phải theo dõi phát hiện và xử trí tác dụng không mong muốn do thuốc gây ra.

### 3. Các thuốc ảnh hưởng đến hấp thu và thải trừ lipid

#### 3.1. Cholestyramin (Questran)

Cholestyramin được coi là nhựa liên kết acid mật. Thuốc không tan trong nước, uống hầu như không hấp thu qua niêm mạc tiêu hóa và không ảnh hưởng đến enzym ở đường tiêu hóa.

##### – **Tác dụng**

+ Do trao đổi ion clo với acid mật mang điện dương, cholestyramin tạo phức với acid mật, giảm quá trình nhũ hoá của lipid ở ruột nên làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid qua phân ( acid mật cũng bị tăng thải qua phân).

+ Do ức chế chu kỳ gan ruột của acid mật, thuốc làm tăng tổng hợp acid mật từ cholesterol, thông qua men hydroxylase ở gan

+ Do giảm acid mật nên thuốc làm giảm sự hấp thu sterol nguồn tổng hợp cholesterol.

+ Tác dụng hạ lipid đạt được sau dùng thuốc 4 - 7 ngày, tác dụng tối đa trong vòng 2 tuần. Làm tăng khoảng 5% HDL và giảm 10 - 35% LDL.

##### – **Tác dụng không mong muốn**

+ Rối loạn tiêu hóa : buồn nôn, đầy bụng, táo bón

+ Giảm hấp thu một số thuốc khi dùng cùng như phenylbutazon, phenobarbital, coumarin, thyroxin.... Để tránh tương tác, các thuốc trên phải uống 1 giờ trước hay sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

– **Chỉ định** : điều trị tăng lipid máu (đặc biệt tốt với typ II a)

– **Chống chỉ định** : người suy gan, tắc nghẽn đường mật

– **Cách dùng và liều lượng**: gói bột 4g, ngày đầu uống 1 gói, sau tăng 3 gói/ngày, chia 2 - 4 lần.

#### 3.2. Colestipol

Tác dụng, cơ chế tác dụng và tác dụng không mong muốn tương tự cholestyramin

Chỉ định: điều trị tăng lipoprotein máu typ II

Chế phẩm : gói 5 gam hoặc viên 1 gam, uống 10 -30 gam/24 giờ, chia 2 - 4 lần.

### 3.3. Neomycin

Là kháng sinh nhóm aminosid, uống làm hạ lipoprotein máu, đặc biệt là làm hạ LDL - cholesterol. Chỉ định điều trị tăng lipid máu ( typ II a)

Liều dùng : Uống 0,5 - 2 g/ngày

## 4. Thuốc ảnh hưởng đến sinh tổng hợp lipid

### 4.1. Acid nicotinic

– Tác dụng: là vitamin tan trong nước, ngoài tác dụng điều trị bệnh Pellagra, thuốc còn làm hạ lipid máu.

– Cơ chế tác dụng : chưa rõ

– Chỉ định : điều trị tăng lipid máu typ II, II, III, IV và V ( nên phối hợp với cholestyramin và colestipol )

– Tác dụng không mong muốn : buồn nôn, rát bỏng hay buốt và đau nhói ở da, nóng bừng mặt, tăng glucose máu, giảm chức năng gan, buồn nôn, ...

– Liều lượng : uống 2 - 6 g/ngày chia 3 lần.

### 4.2. Dẫn xuất của acid fibric

Gồm bezafibrat, ciprofibrat, fenofibrat và gemfibrozil...

– **Tác dụng và cơ chế** : thuốc ức chế cạnh tranh với HMG - CoA - reductase, ngăn cản chuyển HMG - CoA thành mevalonat, tiền chất của cholesterol, làm giảm cholesterol huyết tương.

– **Tác dụng không mong muốn**: rối loạn tiêu hóa, đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, đau cơ, thiếu máu, ảnh hưởng đến chức năng gan, thận ...

– **Chỉ định** : điều trị tăng lipid máu

– **Chống chỉ định**

+ Giảm chức năng gan, thận

+ Người có thai, cho con bú.

+ Sỏi mật

+ Trẻ em < 10 tuổi

– **Chế phẩm và liều lượng**: các thuốc uống trong bữa ăn, kèm chế độ ăn hạn chế mỡ

+ **Bezafibrat**

Người lớn 200mg/lần x 3 lần/ngày. Có thể uống 400mg/lần/ngày sau bữa ăn chính. Viên nén hay bao đường 200mg, 400mg

+ **Ciprofibrat** (bi - lipoanor, lipanor): uống 200mg/ngày. Viên 200mg

+ **Fenofibrat** (Lypanthyl, Secalip):

Người lớn 300mg/ngày/1 lần sau bữa ăn chính hay uống 300mg/ngày chia 3 lần (thường bắt đầu liều 200mg/ngày)

Trẻ em > 10 tuổi uống liều tối đa 5mg/kg/ngày. Nếu sau 3 - 6 tháng bệnh không giảm thì thay đổi liệu trình

Viên nang 100mg, 200mg, 67mg

+ **Gemfibrat** (lopid, lipur)

Người lớn uống 600mg/lần, ngày 2 lần. Nếu sau 3 tháng không cải thiện bệnh phải ngừng thuốc

Viên nang 300mg, Viên nén 600mg

+ **Clofibrat** (Regardin, Atromid)

Uống 1,5 - 2 g/ngày chia 2 - 4 lần

Viên nang 500mg

#### 4.3. Dẫn xuất Statin

Gồm : pravastatin, simvastatin, lovastatin, rosuvastatin...

– **Tác dụng và cơ chế** : tương tự dẫn xuất của acid fibric

– **Được động học**: thuốc qua rau thai và sữa nên không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú. Không dùng cho trẻ < 18 tuổi vì gây bất thường ở xương. Dùng lâu ảnh hưởng đến chức năng gan

– **Tác dụng không mong muốn** : đau cơ, sản ngứa, đau đầu, chóng mặt, rối loạn tiêu hóa, tăng transaminase trong máu...

– **Chỉ định** : điều trị tăng lipid máu

– **Chế phẩm và liều lượng**

+ **Lovastatin** : uống liều khởi đầu 20mg/lần/ngày vào bữa ăn tối, nếu dung nạp điều chỉnh liều 4 tuần 1 lần. Duy trì 20 - 80mg/ngày chia 1- 2 lần vào bữa ăn.

Viên nén 10mg, 20mg, 40mg

+ **Simvastatin** : liều khởi đầu 5 - 10mg/lần/ngày vào buổi tối. Liều duy trì 5 - 40 mg/ngày. Viên nén hay bao phim 5mg, 10mg, 20mg

+ **Pravastatin** : người lớn liều khởi đầu 10 - 20mg/lần/ngày lúc đi ngủ, điều chỉnh liều 4 tuần 1 lần. Duy trì 10 - 40mg/ngà.

Viên nén 10mg, 20mg, 40mg

+ **Fluvastatin** : liều khởi đầu 20mg/lần/ngày vào lúc đi ngủ. Liều duy trì 20 - 40mg/ngày. Viên nang 20mg, 40mg

+ **Atrovastatin** : uống liều khởi đầu 10mg/ngày vào bất cứ lúc nào. Điều chỉnh 4 tuần 1 lần, liều duy trì 10 - 40mg/ngày. Tối đa < 80mg/ngày.

Viên nén hay bao phim 10mg, 20mg, 40mg

#### 4.4. Probucol (Lorelco, Lurselle)

– **Tác dụng**

+Ức chế vận chuyển cholesterol từ ruột non và cản trở chuyển dạng acetat thành mevalonic, là giai đoạn đầu của quá trình tổng hợp cholesterol.

+ Tăng bài tiết cholesterol qua phân và acid mật. Làm hạ LDL, không làm hạ triglycerid.

+ Thuốc gây hạ HDL-cholesterol mạnh và kéo dài nên chỉ được lựa chọn trong điều trị sau các thuốc khác.

– **Được động học** : có cấu trúc hoàn toàn khác với các thuốc đã nêu trên. Rất tan trong lipid nhưng hấp thu kém. Thức ăn làm tăng sự hấp thu thuốc. Do tan trong lipid, nên thuốc đọng lại lâu trong cơ thể. Sau khi ngừng thuốc 6 tháng, nồng độ thuốc chỉ giảm 80% so với nồng độ tối đa trong máu.

– **Tác dụng không mong muốn**: ỉa chảy, đầy bụng, đau bụng, buồn nôn.

– **Chống chỉ định**

+ Bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim

+ Phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ em dưới 18 tuổi

+ Bệnh nhân đang dùng các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I, III, chống trầm cảm loại 3 vòng, dẫn xuất phenothiazin.

– **Cách dùng và liều lượng** : người lớn uống 0,5 - 1 g/ngày chia 2 lần. Viên nén : 250 mg,

#### 4.5. Thyroxin

Tác dụng hạ lipoprotein máu mạnh do tăng chuyển cholesterol thành acid mật và tăng thải sterol qua phân

Được chỉ định cho trẻ em có lipoprotein máu cao. Không dùng cho người có bệnh tim vì dễ có cơn nhồi máu cơ tim và cơn đau vùng trước tim.

Liều khởi đầu 1mg, sau đó tăng dần, tối đa 4-8 mg/24 giờ. Với liều này, không thấy có phản ứng có hại.

#### 4.6. Các acid béo không no đa trị họ Omega 3

Trong dầu một số loại cá đặc biệt là cá hồi, cá ngừ, cá trích, cá thu có chứa một số acid béo không no đa trị họ Omega 3 có tác dụng làm giảm triglycerid và VLDL nhưng ít ảnh hưởng đến LDL và HDL -cholesterol trong máu.

Có 2 acid béo không no họ Omega 3 hay dùng là:

+ Acid Eicosa - Penta - Enonic (EPA)

+ Acid - Docosa - Hexa - Enonic (DHA)

Liều lượng các chế phẩm xin xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Để hạn chế sự tăng và giúp hạ triglycerid và các lipoprotein máu, nên tăng

cường ăn cá, đặc biệt là cá hồi, cá thu, cá ngừ, cá trích trung bình 30g/ngày hoặc 3 lần/tuần.

#### 4.7. Một số thuốc hạ lipid mới

- **ZD4522** (đang được thử nghiệm lâm sàng)
- **BMS - 201038** (đang được thử nghiệm lâm sàng)
- **Ezetimibe**

Là thuốc ức chế hấp thu cholesterol ở ruột, dùng đơn độc hay phối hợp với dẫn xuất statin trong trường hợp tăng cholesterol do chế độ ăn hay do di truyền

Uống 10mg/ngày. Không dùng cho trẻ < 10 tuổi và người có giảm chức năng gan

Tác dụng không mong muốn : Ỉa chảy, đau bụng, đau đầu, phù mạch và phát ban

- **Avasimibe** : giảm chylomicron, VLDL, LDL -cholesterol và triglycerid.

#### LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng, cơ chế và chỉ định của các thuốc ảnh hưởng đến hấp thu và thải trừ lipid.
2. Trình bày tác dụng, cơ chế và chỉ định của các thuốc ảnh hưởng đến tổng hợp lipid.
3. Trình bày nguyên tắc dùng thuốc điều trị rối loạn lipid máu

# ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN NỘI TIẾT

## I. ĐẠI CƯƠNG

### 1. Định nghĩa

Hormon là những chất hóa học do một nhóm tế bào hoặc một tuyến nội tiết bài tiết vào máu rồi được máu đưa đến các tế bào hoặc các mô khác trong cơ thể và gây ra tác dụng sinh lý tại đó.

Thí dụ: insulin là hormon của tuyến tụy, cortison hormon của tuyến vỏ thượng thận...

### 2. Áp dụng lâm sàng: trong lâm sàng hormon được dùng với 4 mục đích sau:

- Thay thế khi thiếu hormon. Thí dụ dùng insulin trong bệnh đái tháo đường tít I.
- Đối kháng với hormon khác. Thí dụ dùng androgen để điều trị kinh nguyệt kéo dài do cường oestrogen.
- Giúp cho quá trình chuyển hoá. Thí dụ androgen với chuyển hoá protid.
- Chẩn đoán bệnh. Thí dụ nghiệm pháp kìm ACTH bằng corticoid.

### 3. Phân loại hormon:

- Dựa theo cấu trúc hoá học, hormon chia làm 2 loại:
  - + Hormon có cấu trúc protid hoặc acid amin.
  - + Hormon có cấu trúc steroid
- Phân loại theo tuyến: hormon tuyến yên, tuyến giáp trạng và cận giáp trạng, tuyến tụy, tuyến sinh dục...

### 4. Cơ chế tác dụng

#### – *Cơ chế tác dụng của các hormon có cấu trúc protid*

Các hormon này có phân tử lượng khoảng 10.000, không thâm nhập được vào trong tế bào. Vì vậy, thuốc sẽ gắn vào các receptor đặc hiệu của màng tế bào đích và gây ra phản ứng dây chuyền qua các giai đoạn sau:

- + Hoạt hoá adenyl cyclase tại màng tế bào.
- + Dưới ảnh hưởng của enzym hoạt hoá, AMPv được tổng hợp từ ATP sẽ gắn với protein điều hoà, làm tăng tổng hợp protein enzym (như proteinkinase).
- + AMPv đồng thời làm tăng giải phóng ion  $Ca^{++}$  trong bào tương,  $Ca^{++}$  kích thích tổng hợp proteinkinase và ức chế tổng hợp AMPv (theo cơ chế điều hoà ngược).

#### – *Cơ chế tác dụng của hormon có cấu trúc steroid*

Các hormon này có phân tử nhỏ khoảng 300, thấm qua được màng tế bào bằng



vận chuyển tích cực. Trong bào tương hormon sẽ gắn với một protein vận chuyển đặc hiệu và được chuyển vào nhân của tế bào. Tại nhân, hormon tác động trên một hoặc nhiều đoạn của chuỗi mã vạch tổng hợp AND, dẫn đến tổng hợp các protein mới, thích ứng với tác dụng đặc hiệu của từng hormon (gồm hormon vỏ thượng thận và hormon sinh dục).

## II. HORMON CÓ CẤU TRÚC PROTID HOẶC ACID AMIN

Mục tiêu:

1. Trình bày được tác dụng, chỉ định và chống chỉ định của hormon tuyến yên, tuyến giáp, tuyến tụy.
2. Trình bày được cách dùng và liều lượng các chế phẩm hormon được sử dụng điều trị rối loạn hormon tuyến yên, tuyến giáp, tuyến tụy.

### 1. Hormon tuyến yên

#### 1.1. Thù trước

##### 1.1.1. Các hormon

##### 1.1.1.1. Hormon hướng thân (STH, somatotrope hormon)

– Tác dụng

+ Làm phát triển cơ thể

STH tác dụng trên hầu hết các mô, tăng số lượng và kích thước tế bào, tăng kích thước phủ tạng.

Kích thích phát triển mô sụn ở đầu xương dài, làm xương dài ra, đồng thời mô sụn dần được cốt hóa, đến tuổi trưởng thành đầu xương và mô sụn hợp nhất với nhau và xương không dài nữa.

+ Trên chuyển hóa

Tăng tổng hợp protein, tăng thu nhận acid amin vào tế bào.

Tăng glucose máu do giảm sử dụng glucose ở tế bào.

Tăng huy động mỡ dự trữ để cung cấp năng lượng, do đó làm tăng lượng acid béo trong máu. Dưới tác dụng của hormon này lipid được sử dụng để tạo năng lượng, tiết kiệm protein dành cho cơ thể phát triển.

– Ưu năng tuyến : xảy ra trước dậy thì gây bệnh không lồ, sau dậy thì gây bệnh to đầu chi ( mặt to, cằm bạnh, bàn tay và chân to...)

– Nhược năng tuyến : trước dậy thì gây bệnh lùn tuyến yên (trí tuệ bình thường), sau dậy thì gây suy các tuyến dưới như nhược năng giáp, giảm corticoid...

##### 1.1.1.2. Hormon hướng sinh dục A (gonadostimulin A, FSH: follicle stimulating

*hormon)*

- Tác dụng với nữ: kích thích nang noãn phát triển trong giai đoạn đầu, bắt đầu bài tiết estrogen, phối hợp với LH làm trứng chín và rụng

- Tác dụng với nam: dinh dưỡng tinh hoàn, phát triển ống sinh tinh và sản sinh tinh trùng.

#### **1.1.1.3. Hormon hướng sinh dục B (Gonadostimulin B, LH: luteinizing hormon).**

- Tác dụng với nữ: gây hiện tượng rụng trứng, bài tiết estrogen, sau đó tạo thành hoàng thể và kích thích bài tiết progesteron

- Tác dụng với nam: dinh dưỡng tế bào leydig, kích thích sự bài tiết testosterone

#### **1.1.1.4. Hormon sinh sữa (prolactin)**

Tác dụng kích thích tăng trưởng tuyến vú và sự sản xuất sữa lúc có thai và cho con bú, đồng thời ức chế tác dụng của gonadotropin tại buồng trứng

Estrgen và progessteron ức chế bài tiết sữa, song khi đưa trẻ sinh ra, 2 hormon này giảm đột ngột, tạo điều kiện cho prolactin phát huy tác dụng bài tiết sữa

#### **1.1.1.5. Hormon kích thích tuyến giáp (TSH: thyreostimulating hormon)**

Tác dụng trên tất cả các giai đoạn tổng hợp và bài tiết hormon tuyến giáp (giúp tuyến giáp thu nạp iod nhanh và hoạt hoá peroxydase để chuyển diiodothyroxin thành thyroxin).

Dinh dưỡng tuyến giáp và tăng phát triển hệ thống mao mạch của tuyến giáp

#### **1.1.1.6. Hormon hướng vỏ thượng thận (corticotrophine, ACTH: adenocorticotrophic hormon)**

Tác dụng: kích thích vùng vỏ thượng thận, làm tiết corticoid điều hoà đường. Phối hợp với STH làm tiết corticoid điều hoà chất vô cơ.

### **1.1.2. Các chế phẩm**

#### **1.1.2.1. Somatotropin**

Lọ bột đông khô: 4UI, 10UI kèm ống dung môi 1ml, 5ml. Thu được do công nghệ di truyền (tổng hợp sinh học).

Chỉ định: cơ thể chậm phát triển do thiếu hụt hormon tăng trưởng

Liều lượng: tiêm bắp 0,5 – 0,7 UI/kg/tuần, chia 3 lần

Tác dụng không mong muốn: đái tháo đường do làm tăng chuyển hoá glucid, nôn, biếng ăn, sốt.

#### **1.1.2.2. Gonadotropin**

##### **– Các gonadotropin**

+ Gonadotropin là những hormon điều hòa tuyến sinh dục do thùy trước tuyến yên tiết, gồm có FSH và LH. Các hormon này kích thích hoạt động bình thường của tuyến sinh dục và tiết hormon sinh dục ở cả nam và nữ.

+ Các chất gonadotropin có hoạt tính LH và /hoặc FSH được dùng để điều trị các bệnh vô sinh chủ yếu ở nữ, đôi khi cũng dùng ở nam, các chất đó gồm :

• Gonadotropin nhau thai người (hCG – huma Chorionic Gonadotropin) do rau thai tiết ra và được chiết xuất từ nước tiểu phụ nữ có thai, chất này có hoạt tính LH, các thuốc :

Pregnyl : 1500 UI, 5000 UI

Profasi : 5000 UI

IVF C : 1000UI, 5000UI...

• Gonadotropin ở người mãn kinh (menotropin) được chiết xuất từ nước tiểu phụ nữ mãn kinh, có hoạt tính FSH và LH, các thuốc :

Humegon (FSH /LH = 1/1), hiện này không có trên thị trường

IVF M : 75UI, 150UI (FSH/LH = 1/1)

Normenon (FSH/LH = 3/1)

Pergonal (FSH/LH = 1/1)

• FSH tinh khiết (Urofollitropin) chiết xuất từ nước tiểu phụ nữ sau mãn kinh có hoạt tính FSH, các thuốc : metrodin HP 75UI

• Follitropin alpha và beta là một hormon tái tổ hợp FSH người:

Follitropin alpha: 75UI/ống, 150UI/ống (puregon, gonal F...)

Follitropin beeta : 50UI/ống, 100UI/ống, 150UI/ống

– **Dược động học** : do bản chất là protein, bị phá hủy ở đường tiêu hóa nên phải dùng đường tiêm. Sau vào máu thuốc phân bố chủ yếu ở tinh hoàn và buồng trứng, một lượng nhỏ vào ống lượn gần và vỏ thận.

– **Chỉ định**

+ Ở phụ nữ :

hCG để gây phóng noãn sau khi nang noãn phát triển do kích thích của FSH hay menotropin trong điều trị vô sinh do không có hay có gonadotropin nồng độ thấp

hCG phối hợp với menotropin hay đôi khi với clomifen citrat như một thuốc phụ trợ trong phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm và các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản khác.

+ Ở nam :

hCG phối hợp với menotropin để kích thích tạo tinh trùng ở người giảm gonadotropin tiên phát hoặc thứ phát

Điều trị tinh hoàn ẩn trước tuổi dậy thì không do tắc giải phẫu

– **Chống chỉ định**

+ Trẻ em dậy thì sớm, ung thư tuyến tiền liệt, u phụ thuộc androgen.

+ Người dị ứng với thuốc, phụ nữ có thai.

+ Người quá kích buồng trứng do FSH, suy buồng trứng tiên phát, rối loạn chức năng tuyến giáp, suy thượng thận, u tuyến yên, chảy máu đường sinh dục không rõ nguyên nhân, u nang buồng trứng, có thai...

- + Nam có nồng độ gonadotropin bình thường, K tuyến tiền liệt
- + Chảy máu sinh dục bất thường, ung thư vú, ung thư tử cung, K buồng trứng.

– **Tác dụng không mong muốn**

- + Hội chứng quá kích thích buồng trứng: các nang buồng trứng lớn (có khuynh hướng vỡ), báng bụng, tràn nước màng phổi và tăng cân.
- + Phản ứng nhẹ tại chỗ tiêm: thâm tím, đau đỏ, sưng và ngứa.
- + Đa thai, đau vùng chậu, vú cương đau.

– **Cách dùng và liều lượng**

Các gonadotropin chỉ tiêm bắp (tiêm ngay sau khi đã hòa tan vào dung môi kèm theo, cần tiêm chậm để tránh đau tại chỗ tiêm), riêng Follitropin alpha dùng tiêm dưới da và tiêm bắp. Liều lượng tùy chỉ định

+ Tinh hoàn ứ 4000UI/lần, tuần 3 lần trong 3 tuần hay 5000UI, 2 ngày một liều cho 4 liều hay 15 liều mỗi liều 500 – 1000UI trong 6 tuần, có thể dùng đợt nữa sau 1 tháng.

+ Suy tuyến sinh dục do giảm gonadotropin: 500 – 1000UI mỗi tuần 3 lần trong 3 tuần, tiếp theo tuần 2 lần trong 3 tuần hoặc 4000UI mỗi tuần 3 lần trong 6 – 9 tháng, tiếp theo 2000UI tuần 3 lần trong 3 tháng.

+ Kích thích tạo tinh trùng: điều trị hCG 5000UI mỗi tuần 3 lần trong 4 - 6 tuần. Sau đó dùng menotropin liều khởi đầu 75 UI FSH và 75UI LH tiêm 3 lần mỗi tuần cùng hCG 2000UI/lần, 2 lần mỗi tuần. Liệu pháp duy trì ít nhất 4 tháng, nếu chưa đạt được hiệu quả phải dùng tiếp đợt nữa hay tăng liều 150 UI FSH và 150UI LH

+ Gây phóng noãn : liều tùy người bệnh. Thông thường 75UI FSH và 75 UI LH hàng ngày trong 9 – 12 ngày cho tới khi nang trứng chín, dùng 1 liều hCG 10.000UI duy nhất 1 ngày sau liều cuối menotropin.

+ Hormon tái tổ hợp kích thích nang noãn để điều trị vô sinh ở nữ do không phóng noãn, nữ không đáp ứng với clomifen. Thường bắt đầu tiêm dưới da 75 – 150 UI/ngày trong 7 – 14 ngày, nếu không đáp ứng có thể tăng liều cách nhau 7 – 14 ngày cho đến khi đạt đáp ứng. Khi đó ngừng thuốc và sau 1 – 2 ngày cho 1 liều hCG 5000 – 10.000UI để gây phóng noãn

**1.1.2.3. Adrenocorticotropin hormon: ACTH** (Biệt dược: Acortan, duracton, solacthyl...)

- Tác dụng: kích thích vỏ thượng thận, chống viêm, chống dị ứng
- Thuốc bị phân huỷ khi uống nên dùng đường tiêm bắp hay tĩnh mạch.
- Chỉ định: viêm khớp cấp, viêm đa khớp không do nhiễm khuẩn, hen phế quản, hay dùng cuối mỗi đợt điều trị bằng corticoid để phòng suy thượng thận.
- Chống chỉ định: loét dạ dày – tá tràng, loạn thần cấp, hội chứng cushing, phụ nữ có thai, suy tim.

– Liều dùng: viêm khớp cấp người lớn tiêm bắp 10 – 20 UI/lần, ngày 4 lần trong 5 – 8 ngày. Điều trị hen dùng liều giảm dần 100 – 20 UI/ngày.

Ổng thuốc bột đông khô: 20 UI, 50 UI, 100 UI kèm 2ml dung dịch natri clorua 0,9%.

#### **1.1.2.4. Prolactin**

Tác dụng gây tiết sữa. Lọ 5ml (1ml có 5 UI), để tăng tiết sữa sau đẻ tiêm bắp 1ml/lần, ngày 2 lần, trong 5 – 6 ngày.

### **1.2. Hormon thụ thai**

#### **1.2.1. Oxytocin**

##### **– Tác dụng**

- + Làm tăng tần số và biên độ co bóp của cơ trơn tử cung, không làm co cơ cổ tử cung.
- + Tử cung đáp ứng với oxytocin tăng theo tuổi thai và cao hơn ở người đang chuyển dạ để đẩy thai ra.

- + Oxytocin gây co bóp tế bào cơ quanh nang tuyến sữa, làm sữa từ nang tuyến dồn vào các ống dẫn lớn hơn làm sữa dễ chảy ra

- + Gây giãn mạch, tăng lượng máu tới thận, mạch vành và não

– **Dược động học:** bị phân huỷ ở hệ tiêu hoá nên dùng đường tiêm. Sau tiêm tĩnh mạch đáp ứng ngay tức thời và tác dụng kéo dài 20 phút. Tác dụng sau tiêm bắp 3 – 5 phút và kéo dài 2 – 3 giờ. Phân bố khắp dịch ngoại bào, một lượng nhỏ qua rau thai. Thải nhanh qua nước tiểu

##### **– Chỉ định**

- + Gây chuyển dạ (đặc biệt cho những phụ nữ có thai bị đái tháo đường, cao huyết áp, suy nhau thai đã đến hoặc sắp đến hạn đẻ...)

- + Thúc đẻ khi chuyển dạ kéo dài hoặc do dờ tử cung

- + Phòng và điều trị chảy máu sau đẻ

- + Gây sảy thai (sảy thai không hoàn toàn, thai chết lưu).

##### **– Chế phẩm: Oxytocin**

Gây chuyển dạ truyền tĩnh mạch bằng bơm tiêm điện ống 5ml + 500ml natri clorua 0,9%, tốc độ ban đầu 0,0005 – 0,004 UI/phút, tăng dần thêm 0,001 – 0,002UI/phút, cách nhau 20 phút cho đến khi có cơn co tử cung như chuyển dạ bình thường. Khi truyền phải theo dõi liên tục tim thai và cơn co tử cung. Nếu chuyển dạ đã tiến triển có thể ngừng dần tiêm truyền.

Phòng chảy máu sau đẻ, sau sổ rau: tiêm tĩnh mạch chậm 5 UI (nếu đã gây chuyển dạ bằng oxytocin).

Điều trị chảy máu sau đẻ tiêm tĩnh mạch chậm 5 UI, nếu nặng sau đó truyền tĩnh mạch 5 – 20 UI hoà trong 500ml dung dịch glucose 5% với tốc độ thích hợp.

Sấy thai: tiêm tĩnh mạch 5 UI, sau đó nếu cần tiêm truyền tĩnh mạch 0,02 – 0,04 UI/phút hoặc nhanh hơn.

Ống 1ml = 2 UI, 5 UI, 10 UI

2 ml = 2 UI, 5ml = 5 UI

Chế phẩm bán trên thị trường là dạng tổng hợp.

### 1.2.2. Vasopressin

TK: ADH (antidiuretic hormon – hormon chống bài niệu)

#### – *Vai trò sinh lý:*

Làm cho nước tiểu cô đặc tương đối bằng cách tăng tái hấp thu nước ở ống thận, kết quả giảm lưu lượng nước tiểu. Vasopressin có thể giữ lại tới 90% lượng nước lẽ ra được bài xuất qua nước tiểu.

Vasopressin làm co các mạch máu ngoại vi (có thể gây tăng huyết áp) và gây co cơ trơn của ruột, túi mật và bàng quang. Do đó thuốc có tác dụng kích thích nhu động ruột.

Làm tăng sản xuất ACTH ở tuyến yên, ACTH lại kích thích tuyến thượng thận tăng sản xuất cortisol, nên vasopressin còn được dùng trong thử nghiệm gây sản xuất cortisol ở thượng thận.

Vasopressin bị trypsin phá hủy ở đường tiêu hóa, do đó phải tiêm hoặc nhỏ mũi.

#### – *Chỉ định*

+ Điều trị bệnh đái tháo nhạt do thùy sau tuyến yên và để thử nghiệm khả năng cô đặc nước tiểu của thận.

+ Đái dầm ở trẻ em

+ Vasopressin tiêm được dùng để kích thích nhu động ruột trong điều trị trướng bụng hoặc trước khi làm các thủ thuật chụp X - quang ổ bụng.

– **Chống chỉ định** : chứng uống nhiều do tâm thần hoặc do thói quen, suy tim mất bù và các trường hợp khác... Có thể dùng thuốc xịt vào mũi hoặc thuốc tiêm

– **Chế phẩm** : hay dùng **Desmopressin** (thuốc tổng hợp tác dụng tương tự vasopressin)

+ Điều trị đái nhạt

Người lớn liều khởi đầu bơm vào mũi 10mcg (tương đương 0,1ml) trước ngủ tối, nếu lượng nước tiểu vẫn nhiều dùng thêm 1 liều vào buổi sáng. Liều tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da 2 - 4 mcg/ngày chia 2 lần sáng và tối hoặc uống 0,1mg/lần ngày 3 lần

Trẻ em từ 3 tháng tuổi - 12 tuổi bơm liều 5 mcg vào trước ngủ tối, có thể cho thêm 2,5mcg vào ban đêm cho đến khi ngủ yên. Nếu lượng nước tiểu vẫn nhiều cho thêm 1 liều vào buổi sáng (chưa tìm được liều an toàn cho trẻ < 3 tháng tuổi)

+ Điều trị đái dầm: người lớn và trẻ > 6 tuổi bơm vào mũi 10mcg vào trước ngủ tối hoặc uống 0,2mg trước ngủ tối. Trẻ em < 6 tuổi chưa xác định được liều

Viên nén 0,1mg và 0,2 mg desmopressin acetat

Ống tiêm 1ml = 4 mcg

Lọ nhỏ giọt 2,5 ml chứa 100 microgam desmopressin acetat trong 1 ml dùng qua đường mũi. Dung dịch chứa chất bảo quản clorbutol 0,5%

Lọ 5 ml chia liều, chứa 500 microgam desmopressin acetat có bơm phun chia thành 50 liều, mỗi liều 10 microgam cho mỗi lần phun. Dung dịch chứa chất bảo quản clorbutol 0,5%

## **2. Hormon tuyến giáp**

- Tuyến giáp sản xuất 2 loại hormon khác nhau
  - + Thyroxin và triiodothyronin có vai trò quan trọng trong sự phát triển của cơ thể và chuyển hoá năng lượng.
  - + Calcitonin là hormon điều hoà chuyển hoá calci và phospho.

### **2.1. Thyroxin và triiodothyronin (T4 và T3)**

#### **2.1.1. Tác dụng sinh lý**

- Điều hoà phát triển cơ thể: kiểm tra hầu hết các quá trình tổng hợp protein và sự phát triển của hệ thần kinh. Nhiều enzym chuyển hóa lipid, protid và glucid chịu ảnh hưởng của thyroxin nên thiếu thyroxin enzym giảm hoạt động.
- Làm tăng quá trình chuyển hoá của cơ thể, đặc biệt là chuyển hoá của các mô tim, gan, thận.
- Có vai trò quan trọng trong tạo nhiệt và điều hoà thân nhiệt của động vật đẳng nhiệt
- Khi chức phận tuyến giáp giảm sẽ gây bệnh phù niêm dịch
  - + Chuyển hóa cơ sở giảm (có khi giảm 50%), thân nhiệt hạ, rụng tóc, mạch chậm, giảm nhu động ruột, kém ăn, trí tuệ kém ( ở trẻ em gọi là chứng đần độn).
  - + Trẻ chậm lớn, tuyến giáp to ra, trong tuyến đầy chất dạng keo nhưng giảm số lượng hormon. Ở một số địa phương, nước uống ít iod cũng gây các biểu hiện tương tự gọi là bệnh bướu cổ địa phương.

– Khi tuyến cường sẽ gây bệnh basedow: bướu cổ, mắt lồi, tay run, mạch nhanh, cholesterol máu giảm, chuyển hoá cơ sở tăng (> 20%), thyroxin máu tăng. Do rối loạn tiền yên – giáp nên tuyến giáp cũng to ra (có bệnh nhân tuyến không to)

#### **2.1.2. Chỉ định**

- Điều trị suy tuyến giáp (hội chứng phù niêm)
- Bướu cổ địa phương

**2.1.3. Chống chỉ định:** tuyệt đối trong cường giáp, bệnh tim mất bù, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim ở người bướu giáp. tương đối trong suy vành, rối loạn nhịp tim.

#### **2.1.4. Chế phẩm và liều lượng**

- *Levothyroxin* (thyrox, thyrox, thyrex...)

Là thuốc tổng hợp được lựa chọn vì có ưu điểm là ít gây dị ứng,  $t_{1/2}$  dài (7 ngày) và rẻ tiền.

Thiếu năng tuyến giáp do các nguyên nhân: người lớn liều ban đầu 25mcg/ngày, sau tăng dần. Sơ sinh ngày đầu 5 – 6mcg/kg/ngày.

Hôn mê do phù niêm dịch: tiêm tĩnh mạch chậm 100mcg/ngày

Viên nén: 25mcg, 50mcg, 100mcg, 150mcg

Lọ 15ml thuốc giọt (1 giọt = 5mcg) ; Ống 1ml = 200mcg

– **Thyroxin**: là bột tuyến giáp khô của động vật. Viên 0,1mg uống liều đầu 1 viên, sau tăng dần từng liều 0,025mg.

– **Kali iodid**: trộn 1mg vào 100g muối ăn thường gọi là muối iod để dự phòng bướu cổ địa phương

Các thuốc tác dụng chậm và kéo dài,  $t_{1/2}$  là 7 – 8 ngày, dùng 4 – 5 ngày/tuần. Phải dùng 2 – 3 tháng mới có hiệu quả.

**2.2. Calcitonin** : là hormon làm hạ calci máu, có tác dụng ngược với hormon cận giáp.

– **Tác dụng sinh lý**

+ Tại xương : ức chế tiêu xương bằng cách ức chế hoạt tính của các hủy cốt bào và tăng tạo xương do kích thích tạo cốt bào.

+ Tại thận : giảm thải trừ calci và phosphat qua nước tiểu. Song do ức chế tiêu xương nên giảm bài tiết  $Ca^{++}$  và  $Mg^{++}$  qua nước tiểu.

+ Trên tiêu hóa : tăng hấp thu calci qua niêm mạc tiêu hóa.

– **Chỉ định**

+ Bệnh xương Paget (viêm xương biến dạng, có tăng cả đồng hóa và dị hóa của xương). Calcitonin làm giảm tốc độ chuyển hóa xương, như vậy làm giảm nồng độ cao phosphatase kiềm huyết thanh (phản ánh tạo xương bị giảm) và giảm bài tiết hydroxyprolin trong nước tiểu (phản ánh tiêu xương bị giảm). Các thay đổi sinh hóa này làm xương được tạo ra bình thường hơn. Tác dụng sau khoảng 6 tháng dùng liệu pháp calcitonin.

+ Làm giảm calci máu và phosphat máu trong : tăng calci không rõ nguyên nhân ở trẻ em, nhiễm độc vitamin D, di căn ung thư gây tiêu xương.

+ Bệnh loãng xương ở phụ nữ mãn kinh, dùng corticoid kéo dài.

+ Giảm đau xương do di căn ung thư

– **Chống chỉ định** : quá mẫn với calcitonin

– **Thận trọng** : thời kỳ mang thai, thời kỳ cho con bú

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Rối loạn tiêu hóa ( buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng)

+ Nóng mặt, đỏ mặt, nóng chi và cảm giác kiến bò

+ Đi tiểu nhiều lần, đa niệu.



### – **Chế phẩm và liều lượng**

Liều của calcitonin cá hồi được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (UI). Liều của calcitonin người được biểu thị bằng mg

+ Bệnh xương Paget : liều dùng phải được điều chỉnh tùy theo từng người, liều khuyến cáo như sau:

Calcitonin cá hồi: tiêm bắp hoặc tiêm dưới da liều ban đầu 100 UI/lần/ngày. Liều duy trì: 50 UI/lần, ngày một lần hoặc 50 - 100 UI, 1 - 3 ngày một lần

Calcitonin người: tiêm dưới da liều ban đầu: mỗi lần 0,5 mg/lần/ngày (tối đa mỗi lần 0,5 mg, ngày hai lần). Liều duy trì: 0,5 mg/lần, mỗi tuần 2 - 3 lần; hoặc 0,25 mg/lần/ngày .

+ Tăng calci huyết do di căn xương (ví dụ di căn xương do ung thư tuyến tiền liệt, vú), carcinom, đa u tủy xương: calcitonin cá hồi: tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, liều ban đầu 4 UI/kg, 12 giờ một lần; có thể tăng liều tới 8 UI/kg, 12 giờ một lần.

+ Loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh

Khuyến cáo dùng calcitonin kết hợp với vitamin D: ít nhất 1000 mg calci nguyên tố/ngày và vitamin D (400 UI/ngày) để làm chậm sự tiến triển mất khối lượng xương. Liều calcitonin khuyến cáo như sau:

Calcitonin cá hồi: tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 100 UI/lần , ngày một lần hoặc 2 ngày một lần. Phun niêm mạc mũi: 200 UI (1 lần phun)/ngày

\* Trẻ em: chưa có đủ kinh nghiệm và số liệu về dùng calcitonin cho trẻ em

Calcitonin cá hồi: ống tiêm 2 ml (200 UI/ml)

Calcitonin người: ống tiêm 0,5 mg, kèm theo dung dịch pha tiêm

Dạng thuốc xịt mũi: chai 2 ml, chia liều 200 UI (tương đương 0,09 ml) cho mỗi lần phun thuốc

### **3. Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp**

Quá trình tổng hợp thyroxin có 4 giai đoạn :

- Gắn iodid vô cơ vào tuyến
- Oxy hóa iodid thành iod tự do
- Tạo mono và diiodotyrosin (MIT – DIT)
- Ghép 2 iodotyrosin thành thyroxin (T4)

Các thuốc kháng giáp trạng bao gồm :

**3.1. Thuốc ức chế gắn iod vào tuyến:** ức chế quá trình vận chuyển iod như thiocyanat, perchlorat, nitrat. Thuốc độc vì thường gây mất bạch cầu hạt, nay ít dùng

**3.2. Thuốc ức chế trực tiếp tổng hợp thyroxin: Thioamid**

– **Cơ chế:** loại này không ức chế gắn iod vào tuyến, nhưng ức chế tạo thành các phức hợp hữu cơ của iod do ức chế một số enzym như iod peroxylase, các enzym oxy hóa iod, nên tuyến không tổng hợp được mono và diiodotyrosin.

– **Độc tính**

+ Dùng lâu, lượng thyroxin giảm, làm tuyến yên tăng tiết TSH, sẽ kích thích tuyến giáp nhập iod, làm tăng sinh, dẫn đến phù niêm

+ Giảm bạch cầu hạt (0,3 – 0,6%), xảy ra vài tháng sau khi điều trị. Vì vậy, cần kiểm tra số lượng bạch cầu định kỳ và nên dùng thuốc ngắt quãng.

+ Phát ban, sốt, đau khớp, nhức đầu, viêm gan, viêm thận...ngừng thuốc sẽ hết.

– **Chế phẩm**

+ **Aminothiazol:** nay ít dùng vì nhiều tác dụng không mong muốn.

+ **Thiouracil**

**Metylthiouracil (MTU):** uống 50 – 100mg/ngày chia 3 lần (sau ăn). Chống chỉ định ở người giảm bạch cầu hạt nặng, mất bạch cầu hạt, bệnh to cực chi, phụ nữ có thai, cho con bú. Viên nén: 50mg, 100mg, 250mg.

**Propylthiouracil (PTU):** bắt đầu, ngày uống 3 lần, mỗi lần 100 – 300mg, khi bệnh giảm duy trì 50 – 150mg/ngày. Viên nén: 25mg, 50mg.

**Benzylthiouracil (basden):** liều tấn công uống 6 – 8 viên/ngày chia 3 lần, trong hoặc sau ăn (trong vài tuần), duy trì 4 viên/ngày (trong vài tháng). Viên nén 25mg

+ **Thiamazol (basolan):** tác dụng mạnh gấp 10 lần MTU, uống 5 – 10 mg/lần, ngày 2 – 4 lần (sau ăn), liều duy trì 2,5 – 10mg/ngày. Viên nén 5mg, 10mg.

+ **Carbimazol (neomecazol):** bệnh nhẹ uống 20mg/ngày, trung bình uống 30mg/ngày, bệnh nặng uống 40 – 50mg/ngày, chia 3 – 4 lần. Thuốc vào cơ thể chuyển thành methiazol mạnh gấp 10 lần PTU nên hay được dùng. Viên nén: 5mg

– **Cách dùng:** điều trị tấn công 3 – 6 tuần. Duy trì 3 – 6 tháng và củng cố hàng ngày = 1/4 liều tấn công.

### 3.3. Iod

– Nhu cầu iod hàng ngày là 150µg. Khi thức ăn không cung cấp đủ sẽ gây bướu cổ đơn thuần. Trái lại khi lượng iod trong máu quá cao sẽ làm giảm tác dụng của TSH trên AMPv, làm giảm giải phóng thyroxin.

– **Chỉ định**

+ Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ cắt tuyến giáp

+ Dùng cùng thuốc kháng giáp trạng và thuốc phong tỏa β adrenergic trong điều trị tăng năng tuyến giáp.

– Chế phẩm: dung dịch Lugol (iod 1g kali iodid 2g, nước vừa đủ 20ml). Uống XXX giọt/ngày (1ml = XX giọt chứa 10mg iod)

### **3.4. Phá huỷ tổ chức tuyến: iod phóng xạ**

**3.5. Thuốc chữa triệu chứng:** thường hay dùng là propranolol, thuốc chỉ điều trị triệu chứng, không có tác dụng vào tuyến.

## **4. Hormon tuyến cận giáp : xem lại sinh lý học**

## **5. Hormon tuyến tụy**

### **5.1. Insulin**

Do tế bào  $\beta$  của đảo langerhan tiết ra. Bị giáng hoá chủ yếu ở gan và thận bởi insulinase. Tuyến tụy của người có khoảng 8 mg insulin tương đương 200 UI sinh học.

#### **– Tác dụng**

+ Tại gan :

Ức chế hủy glycogen (do ức chế phosphorylase)

Ức chế chuyển acid amin và acid béo thành ketoacid

Ức chế chuyển acid amin thành glucose

Thúc đẩy tổng hợp glycogen từ glucose do hoạt hoá glucokinase và glycogen Synthetase.

Tăng tổng hợp triglycerid và VLDL

+ Tại cơ vân :

Làm tăng tổng hợp protid, tăng nhập acid amin vào tế bào.

Tăng tổng hợp glycogen, tăng nhập glucose vào tế bào

+ Tại mô mỡ : làm tăng dự trữ triglycerid và làm giảm acid béo tự do trong tuần hoàn theo 3 cơ chế :

Gây cảm ứng lipoproteinase tuần hoàn nên làm tăng thủy phân triglycerid từ lipoprotein tuần hoàn.

Este hóa các acid béo từ thủy phân lipoprotein.

Ức chế trực tiếp lipase trong tế bào nên làm giảm lipolyse của triglycerid dự trữ

#### **– Cơ chế tác dụng**

Insulin gắn vào các receptor ở màng tế bào, làm hoạt hoá các tyrosin kinase trong tế bào (người truyền tin thứ 2) và thúc đẩy quá trình phosphoryl hoá gây ra sự chuyển vị trí của chất vận chuyển glucose về phía màng tế bào để nhập glucose vào trong tế bào (đặc biệt là các tế bào nhạy cảm với insulin: cơ, gan và mỡ).

Tác dụng hạ glucose máu của insulin xuất hiện nhanh (vài phút sau tiêm tĩnh

mạch) và mất tác dụng nhanh bởi insulinase.

Khi thiếu insulin, tế bào không sử dụng được glucose, glucose huyết tăng, (khi vượt quá ngưỡng đường thận) sẽ gây bài thải đường ra nước tiểu gọi là bệnh đái tháo đường. Đái tháo đường chia ra 2 típ:

*Đái tháo đường típ I:* do tổn thương tế bào  $\beta$  của đảo tụy. Tụy không bài tiết đủ insulin nên phải điều trị bằng insulin ngoại lai. Gọi là đái tháo đường phụ thuộc vào insulin. ( thường gặp ở người trẻ, cơ thể gầy)

*Đái tháo đường típ II:* do tổn thương tại receptor. Insulin máu vẫn bình thường hoặc tăng, gọi là bệnh đái tháo đường không phụ thuộc vào insulin, thường gặp ở người trên 40 tuổi, béo bệu.

– **Chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều lượng** : xem bài thuốc điều trị đái tháo đường.

## 5.2. Glucagon

### – Tác dụng

Do tế bào  $\alpha$  của đảo langerhans tiết ra. Tác dụng làm tăng glucose máu, tăng acid pyruvic máu, tăng acid béo tự do trong huyết tương.

Liều cao kích thích thượng thận bài tiết catecholamin

Làm tăng sức co bóp cơ tim, nhịp tim và cung lượng tim. Làm hạ huyết áp, tương tự isoprenalin ( do tác dụng cường  $\beta$ )

– **Cơ chế tác dụng**: thuốc hoạt hoá adenylcyclase làm tăng  $3'5'AMP_v$  ,  $3'5'AMP_v$  hoạt hoá phosphorylase gan, chuyển glycogen thành glucose (cơ chế này giống cơ chế tác dụng của catecholamin trên receptor  $\beta$ )

### – Chỉ định

+ Hạ glucose máu do dùng quá liều insulin (kết hợp với glucose tiêm tĩnh mạch) hoặc cấp cứu sau liệu pháp sốc insulin kéo dài.

+ Shock (dùng thay isuprel, do cường  $\beta_1$ )

### – Chế phẩm

+ Bột pha tiêm lọ 1mg (1 UI), 10mg (10UI) dạng muối hydroclorid, kèm ống dung môi. Hoà bột trong dung môi, không tiêm vượt quá nồng độ 1mg/1ml.

+ Điều trị hạ glucose cấp tiêm dưới da, tiêm bắp hay tĩnh mạch: Trẻ em < 5 tuổi 0,25mg/lần; trẻ 5 – 10 tuổi 0,5mg/lần; Trẻ trên 10 tuổi và người lớn 0,5 – 1mg/lần.

## III. HORMON CÓ CẤU TRÚC STEROID

Mục tiêu:

1. Trình bày tác dụng, chỉ định và chống chỉ định của hormon tuyến vỏ thượng thận, tuyến sinh dục.
2. Trình bày cách dùng và liều lượng của các chế phẩm hormon được sử dụng điều trị rối loạn hormon tuyến vỏ thượng thận, tuyến sinh dục.

## **1. Hormon vỏ thượng thận**

Vỏ thượng thận có 3 vùng sản xuất hormon : vùng cuộn phía ngoài sản xuất hormon điều hoà chất vô cơ, vùng bó sản xuất corticoid điều hoà glucose và vùng lưới sản xuất androgen

### **1.1. Corticoid điều hoà glucose (glucocorticoid): Cortisol (hydrocortison)**

Glucocorticoid tự nhiên do vùng bó vỏ thượng thận sản xuất ra gồm 2 chất là: hydrocortison (cortisol) và cortison.

Glucocorticoid tổng hợp gồm nhiều chất khác nhau : Prednisolon, dexamethason, betamethason...( các thuốc này có tác dụng mạnh hơn và ít tác dụng không mong muốn hơn)

#### **1.1.1. Tác dụng sinh lý**

##### **– Trên chuyển hoá**

+ Chuyển hoá glucid: thúc đẩy tạo glucose từ protid, tập trung thêm glycogen ở gan, làm giảm sử dụng glucose ở mô nên tăng glucose máu (do đó làm nặng thêm bệnh đái tháo đường)

+ Chuyển hoá protid:

Làm giảm nhập acid amin vào trong tế bào, tăng acid amin tuần hoàn, dẫn đến teo cơ, thặng bằng nitơ (-).

Do tăng dị hoá protid, làm mô liên kết kém bền vững (gây vết rạn dưới da), teo tổ chức lympho (tuyến hung, lách, hạch lympho), xương bị thưa do làm teo mô liên kết, nơi lắng đọng các chất vô cơ để tạo nên khung xương ( do đó xương dài dễ bị gãy, đốt sống bị lún, hoại tử vô khuẩn cổ xương đùi).

+ Chuyển hoá lipid

Hủy lipid trong các tế bào mỡ, làm tăng acid béo tự do và tăng tạo các chất ceton trong cơ thể.

Phân bố lại lipid trong cơ thể: mỡ đọng nhiều ở mặt (khuôn mặt mặt trăng), cổ, nửa trên thân (giống cushing), ngược lại chi và nửa thân dưới thì teo lại.

+ Chuyển hoá nước và điện giải

Tăng hấp thu  $\text{Na}^+$  và nước tại ống thận, dễ gây phù và tăng huyết áp.

Tăng thải  $\text{K}^+$  (cả  $\text{H}^+$ ), dễ gây base máu, giảm  $\text{K}^+$ .

Tăng thải  $\text{Ca}^{++}$  qua thận, giảm hấp thu  $\text{Ca}^{++}$  ở ruột, làm giảm calci máu, dẫn tới cường cận giáp trạng dễ kéo calci từ xương ra, làm xương bị thưa ở người lớn, trẻ em còi xương và chậm lớn.

Nước thường đi theo các ion

– ***Trên cơ quan và tổ chức***

+ Lúc đầu kích thích thần kinh trung ương gây lạc quan, sau làm bứt rứt, bồn chồn, lo âu, khó ngủ (có thể do rối loạn trao đổi ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  trong dịch não tủy).

+ Gây thèm ăn do tác dụng lên vùng dưới đồi.

+ Làm tăng đông máu, tăng số lượng hồng cầu, bạch cầu trung tính, tiểu cầu nhưng làm giảm số lượng tế bào lympho do huỷ cơ quan lympho.

+ Trên tiêu hoá: làm tăng tiết dịch vị acid và pepsin, làm giảm sản xuất chất nhầy, giảm tổng hợp prostaglandin  $\text{E}_1$ ,  $\text{E}_2$  (chất bảo vệ niêm mạc dạ dày). Vì vậy, corticoid có thể gây viêm loét dạ dày (khi dùng kéo dài, liều cao).

Làm chậm lên sẹo các vết thương do ức chế tạo nguyên bào sợi, ức chế các mô hạt.

– ***Tác dụng chống viêm***

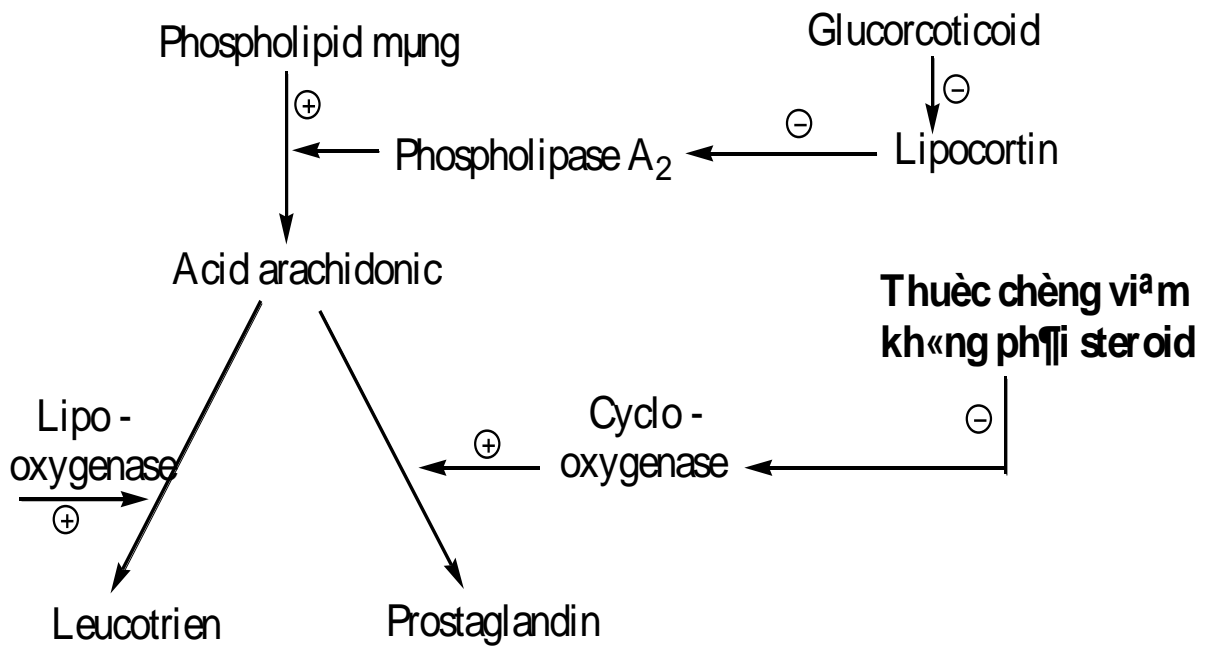
Thuốc có tác dụng chống viêm do:

Ức chế mạnh sự di chuyển bạch cầu về ổ viêm

Giảm sản xuất và giảm hoạt tính của nhiều chất trung gian hoá học như histamin, serotonin, bradykinin, các dẫn xuất của acid arachidonic. Ức chế phospholipase  $\text{A}_2$  làm giảm tổng hợp và giải phóng leucotrien, prostaglandin.

Ức chế giải phóng và giảm hoạt tính các men tiêu thể (collagenase, elastase).

Giảm hoạt động thực bào của đại thực bào, bạch cầu đa nhân...

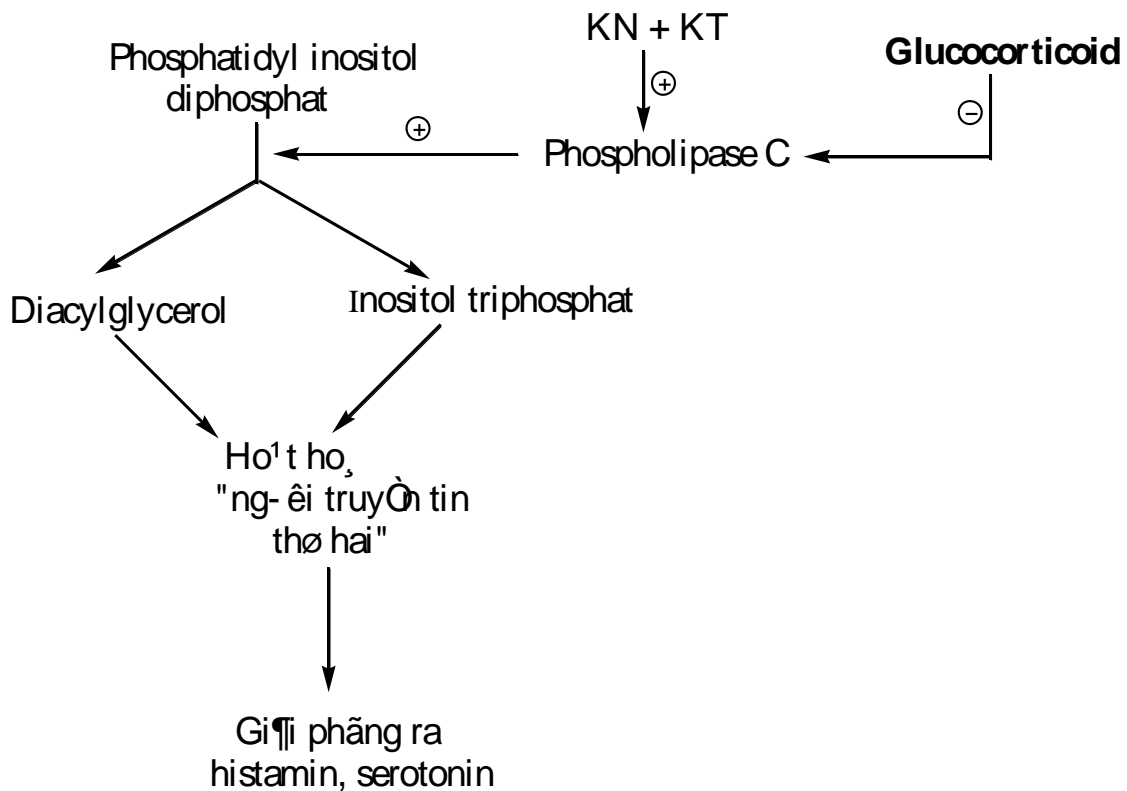


***Vị trí tác dụng của glucocorticoid và thuốc chống viêm không phải steroid trong tổng hợp các prostaglandin***

#### ***– Tác dụng chống dị ứng***

Khi dị nguyên xâm nhập vào cơ thể sẽ hình thành phức hợp KN - KT, phức hợp này gắn vào bề mặt của dưỡng bào (tế bào mastocyte) và bạch cầu ưa base làm hoạt hoá phospholipase C → tách phosphatidyl – inositol diphosphat ở màng tế bào thành 2 chất diacylglycerol và inositoltriphosphat. Hai chất này đóng vai trò “người truyền tin thứ hai” - làm giải phóng các chất trung gian hoá học của phản ứng dị ứng: histamin, serotonin, bradykinin...

Glucocorticoid ức chế phospholipase C, do đó làm giảm giải phóng các trung gian hoá học của phản ứng dị ứng. Glucocorticoid là những chất chống dị ứng mạnh.



### ***Tác dụng chống dị ứng của glucocorticoid***

#### ***– Tác dụng ức chế miễn dịch***

Glucocorticoid tác dụng chủ yếu trên miễn dịch tế bào, ít ảnh hưởng trên miễn dịch dịch thể, cụ thể:

+ Ức chế tăng sinh các tế bào lympho T do làm giảm sản xuất interleukin 1 (từ đại thực bào) và interleukin 2 (từ T4).

+ Giảm hoạt tính gây độc tế bào của các lympho T và các tế bào diệt tự nhiên do ức chế sản xuất interleukin 2 và interferon gama.

+ Do ức chế sản xuất TNF (yếu tố hoại tử u) và cả interferon, glucocorticoid làm suy giảm hoạt tính diệt khuẩn, gây độc tế bào và nhận dạng kháng nguyên của đại thực bào.

+ Do ức chế tăng sinh, thuốc có tác dụng tốt trong điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp, bệnh Hodgkin.

Một số tác dụng trên cũng đồng thời là tác dụng chống viêm.

#### ***1.1.2. Chỉ định***

– ***Chỉ định bắt buộc***: dùng thay thế khi thiếu hụt hormon

+ Suy thượng thận cấp

+ Suy thượng thận mạn tính (bệnh Addison).

– ***Chỉ định cần thiết***: chống viêm và ức chế miễn dịch

+ Viêm khớp, viêm khớp dạng thấp: thường dùng kéo dài (hàng năm nên để



gây tai biến)

+ Bệnh thấp tim (chỉ dùng khi salicylat không có tác dụng)

+ Các bệnh thận: hội chứng thận hư, lupus ban đỏ: người lớn uống 60mg prednisolon/ngày, trẻ em 2mg/kg/ngày, trong 3 – 4 tuần. Liều duy trì uống tuần 3 ngày

+ Bệnh dây hồ (collagenose):

Viêm nhiều cơ, viêm nút quanh động mạch: uống prednisolon 1mg/kg/ngày sau giảm liều

Lupus ban đỏ toàn thân : uống prednisolon 1mg/kg/ngày, sau 48 giờ không giảm tăng mỗi ngày 20mg cho đến khi đáp ứng. Duy trì 5mg/tuần

+ Bệnh dị ứng

Dùng thuốc chống dị ứng, adrenalin trong các trường hợp cấp cứu (shock phản vệ )

Corticoid có tác dụng chậm

+ Điều trị hen: corticoid dạng khí dung, cùng với thuốc giãn cơ trơn phế quản (thuốc cường  $\beta_2$  )

+ Bệnh ngoài da: khi bôi corticoid ức chế tại chỗ sự phân bào, sự hấp thu cao ở vùng da viêm nhất là vùng da tróc vảy.

+ Chống loại bỏ mảnh ghép trong cấy ghép cơ quan.

### **1.1.3. Chống chỉ định**

- Loét dạ dày – tá tràng, loãng xương
- Mọi nhiễm khuẩn hoặc nấm chưa có điều trị đặc hiệu
- Viêm gan virus A, B
- Quá mẫn với thuốc
- Thận trọng trong đái tháo đường, tăng huyết áp, phù, loãng xương.

### **1.1.4. Tác dụng không mong muốn**

- Bôi thuốc trên diện rộng và kéo dài, đặc biệt là trẻ em, thuốc có thể được hấp thu gây tác dụng không mong muốn toàn thân.
- Tác dụng tại chỗ: teo da, xuất hiện các điểm giãn mao mạch, chàm xuất huyết, ban đỏ, sần, mụn mủ, trứng cá, tăng áp lực nhãn cầu.

### **1.1.5. Những điều cần chú ý khi dùng thuốc**

- Khi dùng corticoid tự nhiên (cortison, hydrocortison) phải ăn nhạt tuyệt đối. Với loại tổng hợp ăn nhạt tương đối.
- Thường dùng một liều duy nhất vào buổi sáng. Nếu dùng liều cao thì 2/3 liều vào buổi sáng, 1/3 liều vào buổi chiều.
- Tìm liều tối thiểu có tác dụng
- Kiểm tra định kỳ nước tiểu, huyết áp, đường máu,  $K^+$  máu...
- Ăn nhiều protein, calci và kali, ít muối, ít đường và ít lipid

- Vô khuẩn tuyệt đối khi tiêm thuốc vào ổ khớp.
- Sau một đợt dùng kéo dài (trên 1 tháng) với liều cao, phải dùng ACTH 50mg tiêm bắp 2 ngày liền để tuyến thượng thận bài tiết hormon.

#### **1.1.6. Chế phẩm và liều lượng**

Các thuốc trong nhóm dù nguồn gốc tự nhiên hay tổng hợp đều có đặc điểm tác dụng như nhau, chỉ khác về mức độ chống viêm, giữ muối nước và thời gian tác dụng. Dựa vào thời gian tác dụng các thuốc được chia 3 loại sau:

##### **1.1.6.1. Loại tác dụng ngắn**

Gồm Hydrocortison (cortisol) và Cortison: là 2 sản phẩm tự nhiên, tác dụng chống viêm tương tự nhau và yếu hơn các dẫn xuất tổng hợp. Thường dùng điều trị các bệnh do thiếu năng tuyến thượng thận và thay thế khi cơ thể thiếu hormon tuyến thượng thận.

– **Cortison**: do có nhiều tác dụng không mong muốn nên nay ít dùng

– **Hydrocortison**

+ Dạng thuốc:

Kem: 0,5%, 1%, 2,5%. Gel: 0,5%, 1%

Thuốc mỡ: 0,25%, 1%, 2,5%

Dung dịch dùng ngoài: 0,5%, 1%, 2,5%

Viên nén: 5mg, 10mg, 20mg

Hỗn dịch hydrocortison acetat để tiêm: 1ml = 25mg, 1ml = 50mg.

Dung dịch hydrocortison natri phosphat tiêm: 1ml = 50mg.

Lọ bột tiêm hydrocortison natri succinat 100mg, 250mg, 500mg, 1g.

+ Liều pháp thay thế (uống):

Suy thượng thận tiên phát mạn tính, suy thượng thận thứ phát: uống 20mg sáng sớm và 10mg buổi chiều để bắt chước nhịp sinh học 24 giờ.

Hội chứng thượng thận – sinh dục: uống 0,6mg/kg/ngày chia 2 lần cùng fluorocortison acetat 0,05 – 0,2 mg/ngày.

+ Trong cấp cứu: dùng thuốc tiêm hydrocortison tan trong nước

Hen nặng cấp: người lớn liều thông thường tiêm tĩnh mạch 100mg – 500mg, lặp lại 3 - 4 lần/ngày. Trẻ < 1 tuổi: 25mg, 1 – 5 tuổi : 50mg, 6 – 12 tuổi : 100mg.

+ Sốc nhiễm khuẩn: liều ban đầu tiêm tĩnh mạch 1g. Sốc nặng tiêm 50mg/kg ban đầu và lặp lại sau 4 giờ và/hoặc mỗi 24 giờ tùy bệnh nhân.

+ Sốc phản vệ : tiêm adrenalin, sau đó tiêm tĩnh mạch hydrocortisol 100 – 300mg.

+ Suy thượng thận cấp: tiêm 100mg, lặp lại sau 8 giờ 1 lần, giảm dần trong 5 ngày để đạt liều duy trì 20 – 30mg/ngày.

+ Tiêm trong khớp 5 – 50mg tùy theo kích thước của khớp.

+ Bôi tại chỗ dạng kem, thuốc mỡ nồng độ 0,1% - 0,25%, ngày 1 – 4 lần

### **1.1.6.2. Loại tác dụng trung bình (12 – 36 giờ)**

Gồm : Prednisolon, Prenison, Methylprednisolon và triamcinolon. Các thuốc này chống viêm mạnh gấp 4 – 5 lần hydrocortison, song ít giữ muối nước nên ít gây phù và tăng huyết áp. Thuốc ức chế mạnh ACTH nên dễ gây suy tuyến thượng thận

Prednisolon, Prenison, Methylprednisolon thường dùng để chống viêm và để ức chế miễn dịch (điều trị các bệnh tự miễn).

Triamcinolon chủ yếu để chống viêm. Thuốc gây nhiều tác dụng không mong muốn với cơ, xương, khớp nhất là loại chậm, vì vậy không dùng cho trẻ < 16 tuổi.

#### **– Prednisolon**

+ Dạng thuốc:

Viên nén hay viên bao tan ở ruột: 2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg, 50mg

Prednisolon natri phosphat 1ml = 20mg

Hỗn dịch nước để tiêm prednisolon acetat 1ml = 25mg

Viên đặt trực tràng: 5mg, 20mg

Dịch treo để thụt: 100ml = 20mg

Siro 5ml = 15mg

+ Đường dùng và liều dùng tùy người bệnh. Đường tiêm dùng cho người bệnh không uống được hoặc tình trạng cấp cứu. Sau thời kỳ cấp cứu nên chuyển dạng uống. Sau đạt liều tác dụng cần giảm liều dần và duy trì ở liều thích hợp.

+ Prednisolon dùng đường uống : người lớn liều khởi đầu 5 - 60mg/ngày (tùy bệnh ), chia 2 - 4 lần/ngày. Trẻ em liều có thể từ 0,14 - 2mg/kg/ngày chia 3 – 4 lần.

+ Prednisolon acetat tiêm bắp: người lớn 4 - 60 mg/ngày (tùy bệnh) chia 2 lần cách 12 giờ. Trẻ em 0,04 - 0,25mg/kg/ngày chia 1 - 2lần. Có thể tiêm tại chỗ vào khớp.

+ Prednisolon natri phosphat : uống, tiêm bắp hay tĩnh mạch: Người lớn 4 - 60mg/ngày. Trẻ em 0,04 - 0,25mg/kg/ngày chia 1 - 2 lần

+ Liều tiêm trong khớp tùy thuộc vào kích thước và nơi cư trú vùng tổn thương: Khớp nhỏ từ 4 - 5 mg, khớp lớn từ 10 - 20mg prednisolon natri phosphat. Lưu ý tiêm trong khớp phải đúng kỹ thuật và tiêm nhiều lần để làm tổn hại mô khớp.

#### **– Methylprednisolon**

+ Dạng thuốc:

Viên nén methylprednisolon : 2mg, 4mg, 8mg, 16mg...

Thuốc tiêm methylprednisolon acetat 1ml = 20mg (5ml, 10ml); 1ml = 40mg (1ml, 5ml, 10ml); 1ml = 80mg (1ml, 5 ml)

Thuốc tiêm methylprednisolon natri succinat 40mg (1ml, 3ml), 125 mg (2ml, 5ml); 500mg ( 1ml, 4ml, 8ml, 20ml )

Dịch treo thụt 40mg/chai

+ Liều dùng theo người bệnh. Bắt đầu là 6 - 40mg/ngày rồi giảm dần. Khi cần

dùng liều cao kéo dài nên dùng cách ngày (1 lần vào buổi sáng)

Điều trị cơn hen nặng (nội trú): tiêm tĩnh mạch 60 - 120mg/lần, cách 6 giờ đến khi cắt cơn.

Viêm đa khớp dạng thấp liều bắt đầu 4 - 6 mg/ngày. Trong đợt cấp 16 - 32 mg/ngày, sau giảm dần liều.

Có thể tiêm vào khớp liều tùy kích thước khớp.

#### – ***Triamcinolon***

+ Dạng thuốc:

Viên nén hay nang 1mg, 2mg, 4mg, 8mg

Lọ 5ml/ml, 25mg/ml, 40mg/ml

Ống tiêm 3mg/ml (5ml), 10mg/ml (5ml), 40mg/ml (1,5 và 10ml)

Siro 2mg/5ml, 4mg/ml (120ml)

Bình xịt mũi định liều 55mcg/xịt

Bình xịt miệng định liều 100mcg/xịt và 200mcg/xịt

+ Liều uống

• Người lớn uống 4 – 32mg/ngày tùy bệnh :

Dị ứng: 8 - 16 mg/ngày

Viêm khớp dạng thấp 8 -16 mg/ngày trong 7 ngày, duy trì 2 - 16 mg/ngày.

Viêm mũi dị ứng mùa liều ban đầu 8 - 12mg/ngày, duy trì 2 - 6 mg/ngày.

Luput ban đỏ liều ban đầu 20 - 30 mg/ngày. Duy trì 3 - 30 mg/ngày

• Trẻ em uống 0,12 mg/kg/ngày chia vài lần

+ Liều tiêm:

• Người lớn tiêm bắp sâu 40mg triamcinolon acetat, có thể lặp lại sau 1 tuần.

• Trẻ em 6 - 12 tuổi tiêm bắp 0,03 - 0,2 mg/kg/cách 7 ngày

+ Hít qua miệng (hen) : người lớn 200mg/lần, ngày 3 - 4 lần (< 1600mg/ngày).

Trẻ em 100 - 200mg/lần.

+ Hít qua mũi (viêm mũi dị ứng): Người lớn 110 mg/mỗi bên mũi, ngày 1 lần.

Trẻ em 55mg vào mỗi bên mũi.

+ Tiêm trong khớp: tùy khớp to hay nhỏ liều sẽ thay đổi

***Tuyệt đối không tiêm tĩnh mạch.***

#### ***1.1.6.3. Loại tác dụng dài (36 – 72 giờ)***

Gồm: Dexamethason và Betamethason là dẫn xuất chứa fluor của prednisolon, ít ảnh hưởng đến chuyển hoá muối nước, tác dụng chống viêm mạnh hơn hydrocortison khoảng 30 lần, thời gian tác dụng dài. Vì vậy, thường dùng điều trị viêm cấp, shock phản vệ hay phù não cấp.

Thuốc ức chế mạnh sự phát triển, tăng tỷ lệ mất xương và ức chế trục dưới đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận nên không phải là thuốc lựa chọn để chống viêm mạn tính.

### – **Betamethason**

+ Dạng thuốc:

Viên nén: 0,5mg, 0,6mg

Siro 5ml = 0,6 mg

Thuốc tiêm: 4mg/ml

Kem: 0,05%, 0,1%

Dung dịch thụt 5mg = 100ml

Dung dịch nhỏ mắt mũi 0,1%

+ Người lớn : uống 0,5 - 5 mg/ngày (betamethason base). Tiêm bắp , tĩnh mạch 4 - 20mg/ngày. Có thể tiêm tại chỗ 4 - 8mg

+ Trẻ em liều tùy theo tuổi: gợi ý : trẻ < 1 tuổi là 1mg, 1 - 5 tuổi là 2mg và 6 - 12 tuổi là 4mg/ngày

### – **Dexamethason**

+ Dạng thuốc:

Viên nén: 0,5mg, 0,75mg, 4mg

Dung dịch tiêm dexamethason natri phosphat Ống 1ml = 4mg (tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm vào khớp), 1ml = 24mg (chỉ tiêm tĩnh mạch)

Hỗn dịch dexamethason 1ml = 8mg (không tiêm tĩnh mạch)

Dung dịch nhỏ mắt 0,1%

Dung dịch nhỏ mũi 0,1%

+ Liều lượng

Hoạt tính chống viêm của 750mcg dexamethason tương đương 5 mg prednisolon.

- Đường uống: người lớn ban đầu 0,75 - 9 mg/ngày chia 2 - 4 lần. Trẻ em uống 0,024 - 0,34mg/kg/ngày

- Dexamethason acetat tiêm bắp: người lớn liều ban đầu 8 - 16mg, cần có thể thêm liều, cách 1 - 3 tuần 1 lần. Trẻ em < 12 tuổi chưa tìm được liều an toàn

- Dexamethason phosphat: tiêm bắp hay tĩnh mạch người lớn 0,5 - 24mg/ngày. Trẻ em 6 - 40mcg/kg/ngày

- Sốc do các nguyên nhân: dexamethason tiêm tĩnh mạch 1 lần 1 - 6 mg/kg

- Tham khảo liều trong các chỉ định khác

\* Lưu ý: liều dùng tùy từng người bệnh, nên dùng liều nhỏ nhất có tác dụng. Dạng dùng ngoài thường gây tác dụng không mong muốn: khô miệng, khàn giọng, nhiễm nấm miệng và cổ họng, để giảm tác dụng này phải súc miệng nước sau khi dùng.

## 1.2. Corticoid điều hoà chất vô cơ

Có 2 chất tự nhiên là aldosteron và desoxycorticosteron (DOC), trong đó

aldosteron tác dụng mạnh hơn DOC 30 lần nên lâm sàng hay dùng DOC.

Loại tổng hợp là fludrocortison

### **1.2.1. Aldosteron**

– Tác dụng: tăng tái hấp thu  $\text{Na}^+$  và nước, tăng thải  $\text{K}^+$  và  $\text{H}^+$  ở ống lượn xa, làm cho dịch gian bào tăng  $\text{Na}^+$  và giảm  $\text{K}^+$ . Vì vậy, dùng kéo dài gây phù, tăng huyết áp, giảm  $\text{K}^+$  máu và nhiễm kiềm. Không chống viêm và không chống dị ứng.

– Aldosteron dùng để điều trị suy thượng thận (bệnh Addison). Tiêm bắp 0,25mg/lần, ngày 2 lần. Ống 1ml = 0,5mg

– Thuốc đối kháng với aldosteron là spironolacton dùng để chữa phù.

### **1.2.2. Desoxycorticosteron**

Trong lâm sàng hay dùng muối acetat: DOCA (desoxycorticosteron acetat – biệt dược percorten, syncortyl)

– Tác dụng: giữ  $\text{Na}^+$  và thải  $\text{K}^+$  yếu hơn aldosteron từ 30 – 100 lần

– Chỉ định

+ Bệnh Addison, cắt bỏ thượng thận

+ Suy thượng thận mạn tính không dùng được cortison

+ Nhược cơ, người mới ốm dậy bị suy nhược...

– Liều dùng :

Dung dịch dầu tiêm bắp 5mg – 10mg/ngày, tối đa 10mg/lần và 25mg/ngày.

Trong bệnh Addison dùng cortison kết hợp với 2 mg DOCA hay 25 mg aldosteron, kèm chế độ ăn mặn 15 – 20g muối một ngày.

Ống 1ml = 5mg, 10mg trong dung dịch dầu.

– Chú ý :

Thời điểm vỏ thượng thận tiết ra cortison nhiều lúc 4 giờ sáng, đạt cao nhất lúc 12 giờ trưa, rồi giảm dần, xuống mức thấp nhất vào 12 giờ đêm. Vì vậy nên dùng cortison vào gần cuối buổi chiều và dùng một lần duy nhất trong ngày. Nếu dùng vào lúc sáng sớm, dùng nhiều lần trong ngày thì tổng liều có thể thấp nhưng lại dùng vào lúc cortison có nồng độ cao, gây thừa và dễ gặp ra phản ứng có hại.

Khi suy thượng thận mạn thường cho dùng mỗi ngày 25mg cortison và 2-5mg DOCA (desoxycorticosteronacetat). Khi suy thượng thận cấp có thể tăng liều 10 lần.

Sau một đợt dùng cortison kéo dài khoảng một tháng liều cao thì trước khi ngừng thuốc phải dùng ACTH để thúc đẩy tuyến thượng thận làm chức năng sản xuất cortison. Vì dùng kéo dài cortison, tuyến thượng bị ức chế, teo dần và ngừng thuốc đột ngột, gây ra suy thượng thận cấp rất nguy hại cho người bệnh.

## **2. Hormon tuyến sinh dục**

### **2.1. Androgen (testosteron)**

Tinh hoàn tiết ra các hormon là testosterone, androstenedion, dihydrotestosteron, gọi chung là androgen. Trong đó quan trọng nhất là *testosterone* ( vì 2 hormon kia đều có tác dụng yếu). Một ngày cơ thể sản xuất  $\approx 8\text{mg}$  testosterone, trong đó 95% do tế bào Leydig, 5% do thượng thận tiết ra. Nồng độ trong máu  $\approx 0,6\mu\text{g}$  ở tuổi dậy thì và giảm sau 55 tuổi. 65% gắn vào sex hormon binding globulin (TeBG), số còn lại gắn vào albumin. Chỉ có  $\approx 2\%$  ở dạng tự do, nhập vào tế bào gắn vào receptor nội bào.

### **2.1.1. Tác dụng**

- Làm phát triển tuyến tiền liệt, túi tinh, cơ quan sinh dục nam và đặc tính sinh dục nam.
- Đối kháng với oestrogen
- Tăng tổng hợp protein, phát triển xương, làm cho cơ thể phát triển nhanh khi dậy thì (cơ bắp nở nang, xương đùi dài ra). Sau đó sụn nối bị cốt hóa.
- Kích thích tạo hồng cầu, làm tăng tổng hợp hem và globin (hemoglobin).
- Dưới tác dụng của aromatase ở các mô (mỡ, gan, hạ khô não), testosterone chuyển thành estradiol có vai trò điều hòa chức phận sinh dục.

Testosterone có hoạt tính yếu. Tại tế bào đích testosterone chuyển thành dihydrotestosterone (dạng có hoạt tính ) dưới tác dụng của  $5\alpha$  – reductase. Cả 2 chất này cùng gắn vào receptor trong bào tương để phát huy tác dụng. Trường hợp thiếu  $5\alpha$  – reductase hay receptor testosterone không phát huy được tác dụng (bệnh lưỡng tính giả).

### **2.1.2. Chỉ định**

- Chậm phát triển cơ quan sinh dục nam, dậy thì muộn.
- Rối loạn kinh nguyệt (kinh nhiều, kéo dài, hành kinh đau), ung thư vú (do đối kháng với oestrogen).
- Suy nhược cơ năng, gầy yếu
- Loãng xương (dùng riêng hoặc cùng estrogen)
- Người cao tuổi (như một liệu pháp thay thế)

### **2.1.3. Chống chỉ định**

- Trẻ em < 15 tuổi
- Phụ nữ có thai
- Ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú ở nam

### **2.1.4. Tác dụng không mong muốn**

- Nữ: liều cao và kéo dài gây nam tính
- Nam: dùng lâu làm giảm chức năng sinh dục, giảm sản xuất tinh trùng, quá sản tuyến tiền liệt
- Hai giới: giữ nước gây phù, vàng da , ứ mật gan, xơ vữa động mạch.

### **2.1.5. Chế phẩm và liều lượng**

Testosteron tiêm là dung dịch tan trong dầu, hấp thu, chuyển hóa và thải trừ nhanh, tác dụng kém. Loại uống hấp thu nhanh, nhưng bị chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu. Các este ( testosteron propionat, testosteron cypionat và testosteron enantat ) ít phân cực hơn, hấp thu từ từ, duy trì tác dụng dài. Nhiều androgen tổng hợp bị chuyển hóa chậm nên thời gian tác dụng bền.

– **Loại có tác dụng hormon**

+ Testosteron propionat (hay acetat): tiêm bắp 10 – 25mg/ngày hoặc cách 2 – 3 ngày tiêm 50mg, liều tối đa 50mg/ngày.

+ Methyl – 17 testosteron: tác dụng yếu hơn testosteron 2 - 3 lần, đặt dưới lưỡi 10 – 20mg, tối đa 50mg/lần và 100mg/ngày. Viên đặt dưới lưỡi 5mg, 10mg.

+ Testosteron chậm

Dung dịch dầu testosteron enantat 1ml = 0,25g, tiêm bắp 1 ống /lần.

Hỗn dịch tinh thể testosteron isobutytrat : tiêm bắp, tiêm dưới da 50mg cứ 15 ngày 1 lần.

Viên testosteron acetat 0,1g, cấy trong cơ 1 – 2 tháng 1 lần.

Viên nang mềm testosteron undecanoat 40mg, nuốt không nhai 3 - 4 nang /ngày chia 2 lần x 2- 3 tuần rồi giảm 1 - 3 nang/ngày, tùy kết quả điều trị

Các chế phẩm khác : tham khảo

– **Loại có tác dụng đồng hóa**

Các thuốc là dẫn xuất của testosterol. Tác dụng hormon rất ít (không làm nam tính hoá), tác dụng đồng hoá mạnh: tăng đồng hoá protid, giữ nitơ và các muối  $K^+$ ,  $Na^+$ , phospho...nên giúp phát triển cơ xương, tăng cân. Kích thích phát triển xương Về cấu trúc hóa học

Các androgen đồng hóa khác với methyl testosteron là hoặc mất methyl ở  $C_{17}$ , hoặc mất ceton ở  $C_3$ , hoặc thay đổi vị trí đường nối kép  $C_4 - C_5$ .

Cơ chế: thuốc cạnh tranh vị trí gắn của glucocorticoid trên receptor ở cơ, xương

Chỉ định : gãy sứt, thưa xương, gãy xương lâu liền, kém ăn, mới ốm dậy, sau mổ,... (chế độ ăn phải cân đối về thành phần nhất là acid amin để thuốc đạt tác dụng).

Chống chỉ định : trẻ < 15 tuổi (vì vẫn còn rất ít tác dụng hormon).

Nandrolon phenpropionat (durabulin): ống 1ml = 25mg, người lớn tiêm bắp 25 – 50 mg/lần/tuần

Nandrolon decanoat (deca – durabulin): ống 1ml = 50mg, người lớn tiêm bắp 25 – 50mg/lần/ cách 3 tuần.

Mathadrogenolon (Dianabol): viên nén 1mg và 5mg. Người lớn bắt đầu 10 – 20mg/ ngày chia 2 lần, sau 5 – 10mg/ngày.

Stanozolol (Winstrol): viên nén 2mg, ống 1ml = 50mg, ngày uống 3 lần mỗi lần 1 viên trước bữa ăn hay 10 – 15 ngày tiêm bắp 1 ống.

Các chế phẩm khác : tham khảo



### **2.1.6. Thuốc kháng androgen**

Các thuốc ức chế tổng hợp hoặc đối kháng tác dụng của androgen tại receptor. Thường được dùng để điều trị quá sản hoặc carcinom tuyến tiền liệt, trứng cá, hói đầu ở nam, chứng nhiều lông ở nữ, dậy thì sớm.

#### **2.1.6.1. Thuốc ức chế 5 $\alpha$ – reductase**

##### **“ Finasterid ”**

Thuốc ức chế chọn lọc tác dụng của testosterone tại tuyến tiền liệt và nang lông (do ức chế enzym nên testosterone không chuyển thành dạng có hoạt tính tại các mô này), thuốc không làm giảm nồng độ testosterone và LH huyết tương.

Chỉ định: quá sản và u tuyến tiền liệt với liều 5mg/ngày x 6 tháng

Viên nén 5mg

#### **2.1.6.2. Thuốc đối kháng tại receptor**

##### **– Cyproteron và cyproteron acetat**

Tranh chấp với dihydrotestosterone tại receptor. Dạng acetat còn có tác dụng progesteron, ức chế tăng tiết FSH và LH theo cơ chế điều hòa ngược làm cho tác dụng kháng androgen càng mạnh.

Chỉ định : rậm lông ở nữ, trứng cá, hói đầu ở nam, u tuyến tiền liệt, dậy thì sớm.

Thuốc đang trong giai đoạn theo dõi và đánh giá tác dụng

##### **– Flutamid**

Là thuốc không có nhân steroid trong cấu trúc, nên tránh được hoạt tính hormon khác. Vào cơ thể chuyển thành 2 hydroxyflutamid, gắn tranh chấp với dihydrotestosterone tại receptor.

Chỉ định: u tuyến tiền liệt

Viên nén 250mg, uống 1 viên/lần, ngày 3 lần

## **2.2. Estrogen**

Estrogen bao gồm các hormon là estradiol ( $E_2$ ), estron ( $E_1$ ) và estriol ( $E_3$ ), gọi chung là **estrogen**. Trong đó  $E_2$  là nội tiết chính của buồng trứng. Phần lớn  $E_1$  và  $E_3$  là chất chuyển hóa của  $E_2$  và các androgen khác.

### **2.2.1. Tác dụng**

– Tác dụng trực tiếp làm phát triển và trưởng thành âm đạo, tử cung và vòi trứng. Estradiol ngoài tác dụng làm phát triển cơ tử cung, còn có vai trò quan trọng trong tăng sinh niêm mạc tử cung. Làm phát triển các đặc tính sinh dục nữ, tạo ra những thay đổi trong tuổi dậy thì ở nữ (androgen giữ vai trò thứ yếu: phát triển xương, lông,...).

– Trên chuyển hoá

+ Estradiol có vai trò đặc biệt để duy trì cấu trúc bình thường của da và thành

mạch ở phụ nữ.

- + Làm giảm tốc độ tiêu xương, nhưng không kích thích tạo xương
- + Chuyển hoá lipid: làm tăng HDL, làm hạ LDL, giảm cholesterol, nhưng lại tăng nhẹ triglycerid.
- + Trên đông máu: làm tăng đông máu do làm tăng yếu tố II, VII, IX, X, làm giảm antithrombin III. Tăng lượng plasminogen và làm giảm kết dính tiểu cầu.
- + Tác dụng khác: dễ gây thoát dịch từ lòng mạch ra khoảng gian bào gây phù
- + Trên nam dùng liều cao có thể gây teo tinh hoàn, ngừng sản xuất tinh trùng và teo cơ quan sinh dục ngoài.

### **2.2.2. Chỉ định**

- Là thành phần của thuốc tránh thai đường uống
- Thay thế hormon khi cơ thể không tiết đủ estrogen ( sau cắt buồng trứng, tiền mãn kinh ) để dự phòng các biểu hiện :
  - + Chứng loãng xương: do mất calci – phosphat và chất cơ bản protein hoặc chất keo nên làm xương mỏng, yếu, dễ gãy tự nhiên (cột sống, cổ xương đùi, cổ tay). Thường phối hợp với calci, vitaminD
  - + Triệu chứng rối loạn vận mạch: cơn nóng bừng, bốc hỏa, vã mồ hôi, dị cảm...
  - + Dự phòng bệnh tim mạch.
- Chỉ định khác
  - + Chậm phát triển, suy giảm buồng trứng ở tuổi dậy thì
  - + Đối kháng với androgen: trứng cá, rậm lông ở phụ nữ, viêm tinh hoàn do quai bị, u tuyến tiền liệt.

### **2.2.3. Tác dụng không mong muốn**

- Ung thư ( vú, nội mạc tử cung)
- Viêm tắc mạch
- Thay đổi chuyển hoá đường, lipid
- Tăng huyết áp
- Bệnh túi mật do tăng cholesterol trong túi mật

### **2.2.4. Chống chỉ định**

- Trước tuổi dậy thì, có thai, cho con bú
- Khỏi u phụ thuộc estrogen
- Chảy máu sinh dục, bệnh gan trong giai đoạn chẩn đoán, tiền sử viêm tắc mạch

### **2.2.5. Chế phẩm và liều lượng**

- Các estrogen có tác dụng tương tự nhau, chỉ khác nhau về cường độ tác dụng.
- Estradiol là estrogen thiên nhiên mạnh nhất, sau là estron và estriol. Uống bị chuyển hóa qua gan, mất tác dụng nhanh. Chất chuyển hóa 2 – hydroxyestron có vai

trò như một chất dẫn truyền thần kinh ở não, vì vậy các chế phẩm thiên nhiên gây tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương nhiều hơn chế phẩm tổng hợp.

– Chế phẩm tổng hợp chia 2 nhóm:

Nhóm có nhân steroid giống estrogen tự nhiên: ethinylestradiol, mestranol, quinestrol,..

Nhóm không có nhân steroid: diethylstilbestrol (DES) tác dụng mạnh bằng estradiol,  $t_{1/2}$  dài hơn, clorotrianisen, methallenestril,...

Chế phẩm tổng hợp có thể dùng uống, tiêm, bôi trên da, bôi tại chỗ. Có dạng tác dụng ngay, có dạng tác dụng kéo dài vài ngày hoặc giải phóng từ từ

+ **Estradiol**

Viên siêu mịn 0,5mg, 1mg, 2mg. Uống 1 - 2 mg/ngày điều chỉnh tùy người bệnh

Kem bôi âm đạo 100mcg/g. Điều trị ngăn ngày âm đạo teo 2- 4 g/lần/ngày x 1 - 2 tuần sau giảm tuần 3 lần

+ **Ethinyl estradiol** : viên 0,02mg, 0,05mg, 0,5mg. Dự phòng loãng xương uống 0,5mg/ngày

+ **Estradiol qua da**: cao dán giải phóng chậm, thấm qua da với tốc độ khác nhau. Dán 37,5mcg/ngày, 50mcg/ngày, 75mcg/ngày, 100mcg/ngày, tuần 2 lần dùng kéo dài.

+ **Estriol**

Viên nén: 0,25mg, 1mg, 2mg

Kem bôi âm đạo 0,01%, 0,1%

Điều trị triệu chứng thiếu estrogen : liệu pháp ngăn ngày 500mcg - 3mg/lần/ngày x 1 tháng, sau đó 500mcg - 1mg/ngày cho đến khi khôi phục biểu mô hoàn toàn. Hoặc bôi âm đạo 2g/lần /buổi tối, tuần 2 lần x 3 - 6 tháng.

+ **Diethylstilbestrol**: ung thư tuyến tiền liệt tiêm bắp 2ml dung dịch 3%/ngày trong 30 ngày (khi thấy đau và sưng vú thì dừng), đợt 2 sau khi hết đau vú tiêm 1ml/ngày trong 30 - 40 ngày, sau đó điều chỉnh theo bệnh nhân.

Viên 1mg, 25mg

Ống tiêm 1ml dung dịch 3% và 1%

+ Các chế phẩm khác : tham khảo

#### **2.2.6. Thuốc kháng estrogen:** có 2 thuốc được dùng

– **Clomifen** (clomid): cấu trúc không có nhân steroid

+ Thuốc tác dụng chủ yếu là tranh chấp với estrogen nội sinh tại receptor ở vùng dưới đồi và làm tăng tiết GnRH, nhưng cũng có thể tác động trên tuyến yên và buồng trứng bằng cách làm giảm hoạt tính của enzym aromatase của buồng trứng (dưới tác dụng xúc tác của enzym này androstenedione → estrone và testosterone → estradiol). Do các receptor của estrogen ở vùng dưới đồi và tuyến yên bị thuốc « che lấp » nên làm tăng tiết gonadotropin ( FSH và LH), dẫn đến kích thích chức

năng buồng trứng.

- + Chỉ định : điều trị vô sinh do không phóng noãn

- + Liều dùng: viên 50mg bắt đầu uống 50mg/ngày trong 5 ngày (từ ngày thứ 5 của chu kỳ), siêu âm theo dõi nang noãn. Nếu thất bại tăng liều 100 – 150mg/ngày, các đợt cách nhau 1 tháng. Không dùng quá 3 đợt

#### – Tamoxifen

- + Ngăn cản sự phát triển của khối u phụ thuộc estrogen do ngăn cản phức hợp estrogen – receptor gắn vào vị trí tác dụng trên AND của tế bào đích

- + Chỉ định: ung thư vú phụ thuộc hormon trên phụ nữ đã mãn kinh

- + Liều dùng: viên nén: 10mg, 20mg. Điều trị ung thư vú uống 20 – 40 mg/ngày chia 1 – 2 lần.

### 2.3. Progestin

Progestin bao gồm hormon thiên nhiên (ít dùng trong điều trị) và các chế phẩm tổng hợp có hoạt tính giống progesteron.

Progesteron là progestin quan trọng nhất ở người , vì ngoài tác dụng hormon, nó còn là tiền chất để tổng hợp estrogen, androgen và steroid vỏ thượng thận

Progesteron được tổng hợp chủ yếu ở thể vàng của buồng trứng, thứ yếu là ở tinh hoàn và vỏ thượng thận. Khi có thai, rau thai tổng hợp một lượng lớn.

#### 2.3.1. Tác dụng ( progesteron)

- Trên tử cung : progesteron được bài tiết nhiều ở nửa sau của chu kỳ kinh nguyệt (giai đoạn hoàng thể), tác dụng làm chậm giai đoạn tăng sinh nội mạc của estrogen ở nửa đầu chu kỳ và *làm phát triển nội mạc xuất tiết*, để chuẩn bị cho trứng bám. Cuối chu kỳ, hoàng thể đột ngột giảm giải phóng progesteron là yếu tố chính gây có kinh. Khi có thai progesteron ức chế tạo vòng kinh, ức chế co bóp tử cung, có tác dụng giữ thai.

- Trên tuyến vú: cùng với estrogen làm tăng sinh chùm nang tuyến vú, chuẩn bị cho tiết sữa dưới tác dụng của prolactin.

- Trên chuyển hóa: làm tăng động mỡ, làm giảm HDL và giảm tác dụng có lợi của estrogen trên chuyển hóa mỡ. Làm giảm tác dụng của aldosteron trên ống thận, giảm tái hấp thu  $\text{Na}^+$ , do đó có thể gây tăng bài tiết bù aldosteron.

#### 2.3.2. Chỉ định

- Phối hợp với estrogen dùng trong viên thuốc tránh thai

- Liệu pháp thay thế hormon sau thời kỳ mãn kinh. Thường phối hợp với estrogen để giảm nguy cơ ung thư vú, ung thư tử cung.

- Chỉ định khác: chảy máu tử cung cơ năng, lạc nội mạc tử cung, đau khi có kinh,....

#### 2.3.3. Thận trọng và chống chỉ định

- Có thai, rối loạn đông máu
- Tăng lipid máu vì có thể làm tăng huyết áp ở một số bệnh nhân

#### **2.3.4. Chế phẩm và liều lượng**

Các progesteron được chia làm 2 nhóm:

Nhóm có 21 carbon: các thuốc có tác dụng chọn lọc và tác dụng tương tự progesteron nội sinh.

Nhóm có dẫn xuất từ 19 – nortestosteron: các thuốc có tác dụng progesteron mạnh, nhưng còn có tác dụng estrogen, androgen.. ( tác dụng này yếu), nên hay gây tác dụng không mong muốn.

##### **+ Progesteron**

Vô kinh: tiêm bắp liều duy nhất 50 - 100mg hay 5 - 10 mg/ngày x 6 - 8 ngày, dùng 8 - 10 ngày trước ngày có kinh dự đoán, kinh nguyệt sẽ có sau ngừng thuốc 48 - 72 giờ.

Chảy máu tử cung: tiêm bắp liều duy nhất 50 - 100mg hay 5 - 10mg/ngày x 6 ngày, máu sẽ ngừng chảy trong 6 ngày.

Giữ thai: tiêm 25 - 100mg/ngày x 15 ngày hay trong chuyển phôi dùng đến 8 - 16 tuần tuổi khi mà nhau thai tiết progesteron ổn định

Dung dịch dầu tiêm bắp ống 25mg/ml, 50mg/ml, 100mg/ml

Gel bôi âm đạo : 4%, 8%

##### **+ Medroxyprogesteron acetat**

Vô kinh thứ phát uống 5 - 10mg/ngày x 5 - 10 ngày

Chảy máu tử cung cơ năng uống 5 -10mg/ngày bắt đầu từ ngày 16 đến 21 của chu kỳ.

Lạc nội mạc tử cung uống 10mg/lần, ngày 3 lần hay tiêm bắp 50mg/lần/tuần x 90 ngày

Ung thư tử cung uống 100 - 500mg/ngày bệnh ổn định duy trì 400mg/tháng

Ung thư tuyến tiền liệt uống 100 - 500mg/ngày hay tiêm bắp 0,5g/tuần 1 lần

Viên nén : 2,5mg, 5mg, 10mg, 50mg, 100mg

Ống tiêm : 100mg/ml, 400mg/ml, 500mg/2,5 ml

##### **+ Hydroxyprogesteron caproat**

Tác dụng mạnh gấp 7 lần progesteron và bền hơn

Rối loạn kinh nguyệt uống 1 viên/lần, ngày 2 – 3 lần, trong 6 ngày ( ngày 15 – 20 của chu kỳ kinh)

Đe dọa xảy thai tiêm bắp 125 – 250mg cho đến khi hết triệu chứng.

Điều trị các rối loạn tiền mãn kinh tiêm bắp 125 - 250mg/tuần/lần

Viên nén 5mg

Ống 1ml hay 2ml : 125mg, 250mg, 500mg

+ Các chế phẩm khác : Desogestrel, Norethynodrel, Lynestrenol, L - norgestrel...(tham khảo cách dùng và liều dùng trong thuốc và biệt dược, dược thư quốc gia)

**2.3.5. Thuốc kháng progesteron** : các thuốc còn đang trong giai đoạn nghiên cứu

**LƯỢNG GIÁ:**

1. Trình bày tác dụng, chỉ định và chống chỉ định của hormon tuyến yên, tuyến giáp trạng, tuyến tụy.
2. Trình bày cách dùng và liều lượng của các chế phẩm hormon được sử dụng điều trị rối loạn hormon tuyến yên, tuyến giáp trạng, tuyến tụy.
3. Trình bày tác dụng, chỉ định, chống chỉ định của hormon tuyến vỏ thượng thận và sinh dục.
4. Trình bày cách dùng và liều lượng các chế phẩm hormon được sử dụng để điều trị khi rối loạn hormon thuộc tuyến vỏ thượng thận và tuyến sinh dục..

## **THUỐC VIÊN TRÁNH THAI (Sinh viên tự nghiên cứu)**

**Mục tiêu:**

1. Trình bày được cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và chống chỉ định của các loại thuốc tránh thai đường uống.

## 2. Kể tên những thuốc tránh thai đường uống đang dùng nhiều tại Việt nam

### 1. Cơ sở sinh lý

Trong nửa đầu chu kỳ kinh nguyệt, dưới tác dụng của hormon giải phóng FSH (FSH – RH) của vùng dưới đồi, tuyến yên bài tiết FSH làm cho nang trứng trưởng thành, tiết foliculin (oestrogen). Sau đó, vùng dưới đồi tiết hormon giải phóng LH (LH – RH), làm tuyến yên bài tiết LH. Đến ngày thứ 14, khi FSH/LH đạt được tỷ lệ thích hợp thì buồng trứng sẽ phóng noãn. Nếu gặp tinh trùng, trứng sẽ thụ tinh và làm tổ.

Thuốc tránh thai gồm: thuốc tránh thai đường uống, thuốc tránh thai tiêm và thuốc tránh thai cấy dưới da. Trong bài này sẽ trình bày về thuốc tránh thai đường uống (thuốc viên tránh thai)

## 2. Các loại thuốc viên tránh thai

### 2.1. Thuốc tránh thai phối hợp

– Phối hợp oestrogen và progesteron tổng hợp. Các loại thuốc này đều dùng oestrogen là ethinylestradiol. Thuốc có chứa 50mcg ethinylestradiol được gọi là chuẩn, để phân biệt với loại “liều thấp” chỉ chứa 30 – 40mcg hoặc thấp hơn. Hàm lượng và bản chất progesteron phối hợp thì thay đổi, song thường dùng là 19 nortestosteron.

– Thuốc tránh thai phối hợp được chia 3 loại:

+ Loại 1 pha: là loại có hàm lượng hormon không thay đổi trong suốt chu kỳ như : eugynon, microgynon, marvelon, mercilon, femdene. ở Việt Nam chủ yếu dùng loại 1 pha.

+ Loại 2 pha và 3 pha: có hàm lượng progesteron tăng dần trong khi hàm lượng estrogen không thay đổi hoặc hơi tăng vào giữa chu kỳ. Loại 2 và 3 pha có tổng lượng progesteron thấp hơn loại 1 pha.

Thí dụ thuốc tránh thai 2 pha: tricyclen, tri – mulet, tri – novar, gracial...

Thí dụ thuốc tránh thai 3 pha: logynon, trinordiol, triphasil, trilevlen...

#### 2.1.1. Cơ chế tác dụng

– Tác dụng trung ương: theo cơ chế điều hòa ngược estrogen ức chế sự bài tiết FSH – RH và LH – RH của vùng dưới đồi, dẫn đến tuyến yên giảm tiết FSH và LH, do đó các nang noãn kém phát triển và không có sự phóng noãn.

– Tác dụng ngoại biên : thuốc làm đặc chất nhầy cổ tử cung, ngăn cản tinh trùng khó hoạt động, đồng thời thuốc làm nội mạc tử kém phát triển trứng không làm tổ được.

+ Tác dụng của estrogen:

Với liều 50 – 100mcg cho từ ngày thứ 5 của chu kỳ là đủ ức chế phóng noãn.

Trên buồng trứng: làm ngừng phát triển nang trứng

Trên nội mạc tử cung: làm quá sản nội mạc tử cung (gây rong kinh)

Trên tử cung: làm tăng tiết các tuyến

Trên âm đạo: làm dày thành và tróc vảy, dễ gây nhiễm nấm candida và trichomonas

+ Tác dụng của progesteron:

Trên buồng trứng: làm ngừng phát triển, giảm thể tích.

Trên nội mạc tử cung: làm teo niêm mạc

Tử cung mềm, cổ tử cung ít bài tiết gây đặc dịch nhày, tinh trùng khó chuyển động...

Do những tác dụng bất lợi của mỗi hormon nên khi phối hợp sẽ đảm bảo cho tử cung, âm đạo ít thay đổi so với bình thường

Sau ngừng thuốc chu kinh bình thường trở lại đạt 98% các trường hợp

### **2.1.2. Tác dụng dược lý**

– Trên buồng trứng: ức chế chức phận buồng trứng, nang trứng không phát triển và dùng lâu buồng trứng nhỏ. Khi ngừng thuốc, khoảng 75% sẽ phóng noãn trở lại ở chu kỳ đầu, 97% trong chu kỳ 3 và 2% vô kinh sau vài năm.

– Trên tử cung : sau thời gian dùng lâu, có thể gây quá sản tử cung và hình thành polyp.

– Trên vú: thuốc có estrogen gây kích thích, nở vú

– Trên máu: đã xảy ra huyết khối tắc mạch. Có thể do tăng các yếu tố đông máu VII, VIII, IX, X và làm giảm antithrombin III.

– Trên chuyển hóa: oestrogen làm tăng triglycerid tăng cholesterol, phospholipid, tăng HDL, giảm LDL

– Trên chuyển hóa đường: giảm hấp thu đường qua tiêu hóa

– Da: làm tăng sắc tố da, tăng bã nhờn, trứng cá (do progesteron)

### **2.1.3. Tác dụng không mong muốn**

– Biểu hiện nhẹ:

+ Buồn nôn, đau vú, kinh nhiều, phù do oestrogen trong thuốc ( thay thuốc có nhiều progesteron)

+ Nhức đầu nhẹ, thoáng qua, đôi khi có đau nửa đầu (thay thuốc)

+ Vô kinh có thể xảy ra (thay thuốc)

– Biểu hiện trung bình: nên ngừng thuốc

+ Kinh nhiều (thay bằng loại 2, 3 pha)

+ Tăng cân

+ Da sẫm màu

+ Trứng cá

+ Rậm lông

+ Nhiễm khuẩn âm đạo



- + Vô kinh (phục hồi 95% sau dùng thuốc)
- Những biểu hiện nặng:
  - + Huyết khối tắc mạch, viêm tắc tĩnh mạch: 1/1000
  - + Nhồi máu cơ tim, bệnh mạch não.
  - + Trầm cảm (phải ngừng thuốc)

**2.1.4. Chống chỉ định:** cao huyết áp, các bệnh về mạch máu (viêm tắc mạch), viêm gan, ung thư vú – tử cung, đái tháo đường, béo bệu, phụ nữ trên 40 tuổi.

#### **2.1.5. Tương tác thuốc**

- Làm giảm tác dụng của thuốc thụ thai
  - + Thuốc gây cảm ứng enzym chuyển hoá thuốc ở gan (rifampicin, phenytoin, phenobarbital)
  - + Thuốc làm thay đổi vi khuẩn ruột, tăng thải oestrogen, progesteron qua phân
- Làm tăng độc tính với gan của thuốc tránh thai: thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, IMAO, ...

#### **2.1.6. Chế phẩm**

- Marvelon 21: gồm Desogestrel 150mcg + Ethynylestradiol 30mcg, mỗi vỉ có 21 viên và 7 viên không thuốc.
- Nordette : gồm Levonorgestrel 150mcg + Ethynylestradiol 30mcg
- Rigevidon 21: gồm Levonorgestrel 150mcg + Ethynylestradiol 30mcg
- Tri – regol:

<b>Hoạt chất</b>	<b>6 viên vàng</b>	<b>5 viên mơ chín</b>	<b>10 viên trắng</b>
Levonorgestrel	0,05mg	0,075mg	0,125mg
Ethynylestradiol	0,03mg	0,04mg	0,03mg

Từ ngày thứ 5 của vòng kinh uống viên vàng trước, sau đến viên mơ chín và đến viên màu trắng. Nếu khoảng cách giữa 2 viên > 36 giờ thì không an toàn.

Thuốc thường đóng 21 viên chứa hoạt chất + 7 viên không có hoạt chất, uống theo thứ tự, mỗi ngày uống 1 viên vào buổi chiều sau ăn. Ngày đầu thấy kinh tính là ngày thứ nhất của chu kỳ nếu vòng kinh 28 ngày

## **2.2. Thuốc tránh thai có progesteron đơn thuần**

### **– Cơ chế tác dụng**

+ Do chỉ chứa progesteron nên tác dụng chủ yếu ở ngoại biên: làm thay đổi dịch nhầy cổ tử cung và làm kém phát triển nội mạc tử cung. Hiệu quả tránh thai không bằng viên phối hợp.

+ Tác dụng chỉ có sau 15 ngày dùng thuốc và chỉ đảm bảo nếu uống đều, không quên. Thường dùng cho phụ nữ có bệnh gan, tăng huyết áp, đã có tắc mạch...

– **Tác dụng không mong muốn**

+ Rối loạn kinh nguyệt, thường xảy ra với người mới dùng thuốc, sau 1 năm kinh nguyệt sẽ dần trở về bình thường.

+ Nhức đầu, chóng mặt, phù, tăng cân.

– **Chống chỉ định:** không dùng cho phụ nữ trẻ < 40 tuổi vì thuốc có tác dụng làm khô dịch âm đạo.

– **Chế phẩm:**

Hiện nay hay dùng loại liều thấp, uống liên tục ngay cả khi thấy kinh. Chỉ định cho người không dùng được estrogen hay có chống chỉ định với thuốc tránh thai phối hợp, một số chế phẩm:

Norgestrel (microval) viên 0,03 mg, uống ngày 1 viên.

Lynestrenol (exluton) viên 0,5mg, uống 1 viên/ngày từ ngày đầu có kinh, liên tục trong 28 ngày

**2.3. Thuốc tránh thai sau giao hợp (còn gọi là thuốc tránh thai khẩn cấp)**

– Dùng thuốc phối hợp hay một mình estrogen trong vòng 72 giờ có hiệu quả 99%:

Ethynylestradiol 2,5mg x 2 lần/ngày x 5 ngày

Diethylstilbestrol 50mg/ngày x 5 ngày

Postinor: mỗi viên chứa levonorgestrel (progesteron) 0,75 mg. Dùng cho phụ nữ giao hợp không thường xuyên. Uống 1 viên trong vòng 1 giờ sau giao hợp. Nếu có giao hợp lại uống thêm 1 viên sau viên đầu 8 giờ. Một tháng uống không quá 4 viên.

– Cơ chế: thuốc tác dụng theo nhiều cơ chế

– Tác dụng không mong muốn : gặp 40%: buồn nôn, nôn, nhức đầu, chóng mặt, căng vú, đau bụng, chuột rút..

– Chống chỉ định: nghi ngờ có thai, chảy máu âm đạo chưa rõ nguyên nhân, bệnh gan thận, tiền sử carcinom vú, buồng trứng hay tử cung.

Vì phải dùng liều cao nên có nhiều tác dụng không mong muốn, tránh sử dụng rộng rãi loại thuốc này.

**LƯỢNG GIÁ:**

1. Trình bày tác dụng, cơ chế và chống chỉ định của thuốc viên tránh thai.
2. Kể tên những chế phẩm đang được sử dụng nhiều tại Việt nam.

# **HISTAMIN VÀ THUỐC KHÁNG HISTAMIN H<sub>1</sub>**

## **(Sinh viên tự nghiên cứu)**

Mục tiêu:

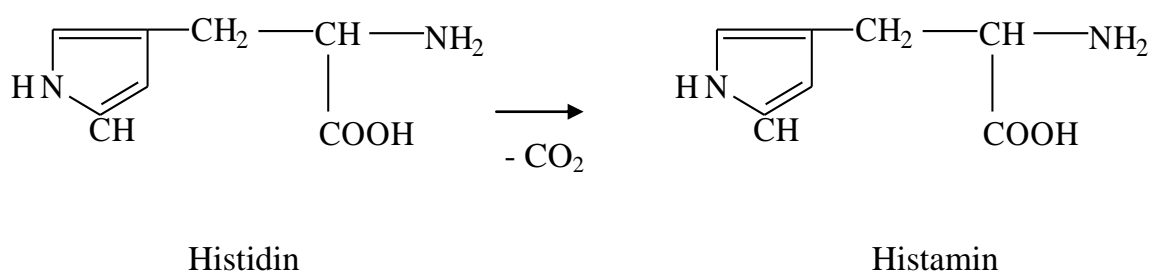
1. Trình bày và phân tích được tác dụng của histamin.

2. Trình bày được tác dụng, cơ chế và chỉ định của thuốc kháng histamin H<sub>1</sub> trong bài.

## 1. Histamin

### 1.1. Nguồn gốc

Histamin là chất trung gian hoá học, có vai trò quan trọng trong phản ứng viêm và dị ứng, trong sự bài tiết dịch vị và cũng có chức năng như chất dẫn truyền thần kinh. Histamin được tạo ra từ histidin sau khi bị khử carboxyl dưới tác dụng của histidin decarboxylase



Bình thường histamin ở dạng phức hợp, không có tác dụng sinh học và được dự trữ trong các hạt trong tế bào mastocyt (dưỡng bào), bạch cầu ưa base, tế bào niêm mạc ruột, tế bào thần kinh.... Da, niêm mạc, khí quản là những mô có nhiều tế bào mastocyt nên dự trữ nhiều histamin.

### 1.2. Sự Giải phóng

Nhiều yếu tố kích thích sự giải phóng histamin, nhưng chủ yếu là do phản ứng kháng nguyên – kháng thể xảy ra trên bề mặt tế bào mastocyt.

Khi có phản ứng kháng nguyên – kháng thể sẽ làm thay đổi tính thấm của màng với ion calci, tăng calci vào trong nội bào. Khi Ca<sup>++</sup> nội bào tăng gây nên vỡ các hạt dự trữ làm giải phóng histamin.

Ánh mặt trời, bỏng, nọc độc của côn trùng, morphin, D – tubocurarin cũng làm tăng giải phóng histamin. Ngoài ra một số yếu tố khác cũng được giải phóng trong phản ứng dị ứng như : yếu tố hoạt hoá tiểu cầu, các prostaglandin, bradykinin, leucotrien...

### 1.3. Receptor của histamin : Hiện nay, tìm thấy 3 receptor của histamin là H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>

– Receptor H<sub>1</sub> phân bố chủ yếu ở cơ trơn, tế bào nội mô, não và da. Chất đối kháng là các thuốc kháng histamin H<sub>1</sub>.

– Receptor H<sub>2</sub> phân bố chủ yếu ở niêm mạc dạ dày, cơ tim, tế bào mastocyt, não. Chất đối kháng là Ranitidin, Cimetidin, famotidin, trofadin.

– Receptor H<sub>3</sub> phân bố ở các neuron trong não, đám rối nội tạng và các neuron khác.

Chất đối kháng là thioperamid, iodophenpropit, clobenpropit, imipromidin, burimamid.

## 1.4. Tác dụng sinh học của histamin

### – *Trên tim mạch*

+ Làm giãn mạch máu nhỏ ( tiểu động, mao, tiểu tĩnh mạch, mao mạch), làm giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp và tăng cường máu tới tổ chức: thông qua receptor  $H_1$  sự xuất hiện tác dụng nhanh, cường độ mạnh nhưng không kéo dài, còn với receptor  $H_2$  tác dụng giãn mạch xuất hiện chậm nhưng kéo dài.

+ Làm thoát dịch và protein ra ngoại bào gây phù nề, nóng, đỏ, đau (thông qua receptor  $H_1$ )

+ Tác dụng trực tiếp trên cơ tim và thần kinh nội tạng làm tăng co bóp tâm thất, tâm nhĩ, chậm khử cực nút xoang và chậm dẫn truyền nhĩ thất.

– *Trên khí quản – phế quản – phổi*: làm co cơ trơn khí phế quản gây cơn hen. Ngoài ra, còn gây xuất tiết niêm mạc khí phế quản, gây phù nề niêm mạc và tăng tính thấm mao mạch phổi (thông qua receptor  $H_1$ )

– *Trên tiêu hoá*: làm tăng tiết dịch vị thông qua receptor  $H_2$ , làm tăng nhu động và bài tiết dịch ruột.

– *Trên bài tiết*: làm tăng tiết nước bọt, nước mắt, nước mũi, dịch tụy

### – *Trên thần kinh trung ương*

+ Kích thích đầu mút sợi thần kinh ngoại vi gây ngứa, đau

+ Gây giảm thân nhiệt, mất ngủ, chán ăn, tăng tiết ADH ( receptor  $H_1$  và  $H_2$ )

## 2. Các thuốc kháng histamin

### 2.1. Phân loại

– Dựa vào các receptor của histamin có 3 nhóm thuốc đối kháng với histamin. Thuốc kháng  $H_2$  receptor (đọc bài thuốc tác dụng trên tiêu hoá), thuốc kháng  $H_3$  receptor đang trong giai đoạn nghiên cứu. Trong phạm vi bài này, chỉ giới thiệu thuốc kháng chọn lọc trên receptor  $H_1$ .

– Dựa vào dược động học, tác dụng, các thuốc kháng  $H_1$  được chia 2 thế hệ.

+ Thế hệ 1: gồm các thuốc có thể đi qua hàng rào máu não dễ dàng, có tác dụng trên cả receptor  $H_1$  trung ương và ngoại vi, có tác dụng an thần mạnh, chống nôn và kháng cholinergic giống atropin.

+ Thế hệ 2: gồm các thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não, có  $t/2$  dài, ít tác dụng trên receptor  $H_1$  trung ương, chỉ tác dụng trên receptor  $H_1$  ngoại vi, không tác dụng kháng cholinergic, không an thần và không có tác dụng chống nôn.

## 2.2. Một số thuốc kháng histamin H<sub>1</sub>

Tên gốc	Tên biệt dược	Liều lượng NL (mg)
<b>Thế hệ 1</b>		
- Carbinoxamin	- Cardec, Clistin	4 – 8
- Clemastin	- Tavist	1,3 – 1,7
- Dimethinden	- Fenistil	4
- Diphenhydramin	- Benadryl	25 – 50
- Dimenhydrinat	- Dramamin	50 – 100
- Pyrilamin	- Nisaval	25 – 50
- Clopheniramin	- Chlor – Trimeton	4 – 12
- Brompheniramin	- Dimetan	4 – 12
- Hydroxyzin	- Atarax	25 – 100
- Cyclizin	- Marexin	50
- Meclizin	- Antivert	12,5 – 50
- Promethazin	- Phenergan	10 – 25
- Alimemazin	- Allerlene	5 – 20
<b>Thế hệ 2</b>		
- Terfenadin		
	- Seldan (có tác dụng không mong muốn trên tim, nay không dùng)	
- Acrivastin	- Semprex	24, không dùng cho trẻ < 12 tháng tuổi
- Cetirizin		
- Astemizol	- Zyrtec, Cetrizet	5 – 10
- Loratadin	- Hismanal, Scantihis	Hiện nay không dùng
- Desloratadin	- Claritin	10
- Fexofenadin	- Alerius	5
	- Allegra, telfast	60

## 2.3. Tính chất dược lý

### 2.3.1. Tác dụng kháng histamin thực thụ

- Do ức chế có cạnh tranh với histamin tại receptor H<sub>1</sub> nên thuốc có tác dụng:
  - + Làm mất tác dụng giãn mạch và tăng tính thấm thành mạch của histamin trên mao mạch. Làm giảm hoặc mất phản ứng viêm và dị ứng, giảm phù, giảm ngứa.
  - + Làm giảm co thắt cơ trơn đường tiêu hóa nên giảm đau bụng do dị ứng.
  - + Ức chế tác dụng co mạch của histamin trên thành mạch.

+ Ức chế bài tiết nước bọt, nước mắt ...

– Thuốc kháng histamin  $H_1$  có tác dụng dự phòng tốt hơn là chữa, vì khi histamin đã được giải phóng sẽ giải phóng đồng thời các chất trung gian hoá học khác mà thuốc kháng  $H_1$  không đối kháng được. Tác dụng của thuốc mạnh nhất ở cơ trơn phế quản, cơ trơn ruột.

### **2.3.2. Tác dụng khác**

– Trên thần kinh trung ương:

+ Thuốc kháng histamin thế hệ I ức chế thần kinh trung ương, làm dịu, làm giảm khả năng tập trung tư tưởng, ngủ gà, chóng mặt

+ Một số thuốc kháng histamin thế hệ II, do có ái lực với receptor  $H_1$  ngoại biên, nên ít thấm qua hàng rào máu não và ít tác dụng trên tác dụng trung ương (terfenadin, astemizol, loratidin...)

– Trên thần kinh thực vật

+ Kháng cholinergic : một số thuốc thế hệ I kháng cholinergic ngay ở liều điều trị và trong một số trường hợp phải chống chỉ định (promethazin, diphenhydramin, ...)

+ Thay đổi hệ giao cảm: promethazin ức chế receptor  $\alpha$  – adrenergic làm hạ huyết áp, diphenhydramin ức chế thu hồi catecholamin làm tăng tác dụng của catecholamin.

– Chống say sóng, chống nôn do cơ chế kháng cholinergic (tốt nhất là promethazin). Thường dùng diphenhydramin và dimenhydrinat để chống say tàu xe.

– Chống được ho ngoại biên do ức chế sự co phế quản gây phản xạ ho, nhưng tác dụng kém thuốc chống ho trung ương loại morphin.

– Tác dụng khác:

+ Kháng serotonin ở vùng dưới đồi gây kích thích ăn ngon

+ Chống ngứa, gây tê (mepyramin, diphenhydramin)

### **2.4. Tương tác thuốc**

– Các thuốc ức chế thần kinh: rượu, thuốc ngủ, thuốc an thần, thuốc giảm đau gây ngủ... làm tăng tác dụng trên trung ương của thuốc kháng histamin  $H_1$ .

– Thuốc kháng cholinergic: atropin, thuốc an thần kinh, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, IMAO,... làm tăng tác dụng kháng cholinergic của thuốc kháng histamin  $H_1$ .

– Thuốc cường phó giao cảm và ức chế cholinesterase đối kháng với tác dụng kháng cholinergic của thuốc kháng histamin  $H_1$ .

– Các kháng sinh : erythromycin, clarythromycin, ketoconazol, itraconazol ức chế cytochrom  $P_{450}$  làm tăng tác dụng không mong muốn trên tim của terfenadin, astemizol,

### **2.5. Tác dụng không mong muốn**

– Do tác dụng trung ương :

+ Thay đổi tùy theo từng cá thể, thường biểu hiện ức chế thần kinh (ngủ gà, khó chịu, giảm phản xạ, mệt), mất kết hợp vận động, chóng mặt. Những biểu hiện trên tăng mạnh nếu dùng thuốc kháng  $H_1$  cùng rượu ethylic hoặc thuốc ức chế thần kinh trung ương. Cấm dùng khi lái xe, đang vận hành máy móc hoặc làm việc nơi nguy hiểm (trên cao).

+ Ở một số người, tác dụng biểu hiện ở dạng kích thích (nhất là ở trẻ còn bú): Mất ngủ, dễ kích động, nhức đầu, có khi co giật nếu liều cao.

+ Để hạn chế tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương có thể giảm liều hàng ngày hoặc dùng lúc chiều tối, hoặc dùng loại kháng  $H_1$  thế hệ II.

– Do tác dụng kháng cholinergic: khô miệng, hầu họng; khạc đờm khó; khó tiêu tiện, bí đại, liệt dương; rối loạn điều tiết thị giác, tăng áp lực trong mắt đặc biệt ở người có glôcôm góc đóng, đánh trống ngực; giảm tiết sữa.

– Phản ứng quá mẫn và đặc ứng

– Tác dụng không mong muốn khác: ảnh hưởng trên tim mạch, thay đổi huyết áp...

## 2.6. Chỉ định

– Dị ứng: sổ mũi mùa, bệnh da dị ứng (mày đay cấp tính, phù nề ban đỏ; ngứa do dị ứng (như trong chàm); phù Quincke; ngứa do côn trùng đốt; dị ứng thuốc.

– Bệnh huyết thanh

– Chỉ định khác : say tàu xe ( promethazin, diphenhydramin, diphenhydrinat...); gây ngủ (promethazin), phối hợp với thuốc ho để tăng tác dụng của thuốc ho.

## 2.7. Chống chỉ định

– Phì đại tuyến tiền liệt, glôcôm góc hẹp, nghẽn ống tiêu hóa và đường niệu, nhược cơ, dùng IMAO.

– Quá mẫn với thuốc, không dùng thuốc kháng  $H_1$  ngoài da khi tổn thương da.

– Ở người có thai, không dùng cyclizin và dẫn xuất (có thể gây quái thai).

– Không dùng các thuốc thế hệ II như terfenadin, astemizol với erythromycin, ketoconazol...

– Khi lái tàu xe, vận hành máy móc

– Trên tim mạch: terfenadin, astemizol kéo dài khoảng QT có thể đưa đến hiện tượng xoắn đỉnh, hiện nay không dùng .

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng của histamin ?

2. Trình bày tác dụng, cơ chế và chỉ định của thuốc kháng histamin  $H_1$



# VITAMIN

Mục tiêu :

1. Trình bày được định nghĩa và các nguyên nhân thiếu vitamin.
2. Trình bày được biểu hiện thiếu, vai trò sinh lý và áp dụng điều trị của các vitamin tan trong nước.
3. Trình bày được biểu hiện thiếu, vai trò sinh lý và áp dụng điều trị của các vitamin tan trong dầu.

## 1. Đại cương

– **Định nghĩa:** vitamin là những hợp chất hữu cơ mà cơ thể không tự tổng hợp được, phần lớn phải lấy từ ngoài vào qua thức ăn hàng ngày. Vitamin có tác dụng với lượng nhỏ nhưng đóng vai trò rất quan trọng trong sự sống của con người.

### – *Nguyên nhân thiếu vitamin*

- + Do cung cấp thiếu (thành phần thức ăn không đầy đủ).
  - + Do bệnh lý của ống tiêu hoá, tổn thương gan... làm giảm hoặc không hấp thu được vitamin.
  - + Sau dùng thuốc kháng sinh làm diệt một số vi khuẩn đường ruột có tác dụng tổng hợp một số vitamin.
  - + Cung cấp không đủ theo nhu cầu cơ thể: trẻ đang lớn, phụ nữ có thai hay đang cho con bú.
  - + Nguyên nhân khác: thiếu men do di truyền, thiếu yếu tố nội, tương tác thuốc
- Hậu quả thiếu vitamin có thể gây ra những rối loạn (thiếu nhẹ) hoặc gây bệnh lý điển hình nếu thiếu nặng.

### – *Nguyên nhân thừa vitamin*

Thừa vitamin chủ yếu gặp ở nhóm vitamin tan trong dầu. Các vitamin tan trong nước ít khi thừa vì chúng thải trừ nhanh do không tích lũy. Nguyên nhân thừa thường do:

- + lạm dụng thuốc (người bình thường ăn uống đầy đủ vitamin mà vẫn bổ xung thường xuyên vitamin dưới dạng thuốc).
- + Ăn lượng lớn loại thức ăn có chứa vitamin tan trong dầu (ăn gan gấu trắng, gan cá thu...)

### – *Các vitamin được xếp thành 2 nhóm*

- + Các vitamin tan trong nước
- + Các vitamin tan trong dầu

## 2. Các vitamin tan trong nước

### 2.1. Thiamin (vitamin B<sub>1</sub>)

#### – *Nguồn gốc và tính chất*

- + Có nhiều trong men bia (6 - 10mg/100g men bia), cám gạo, đậu tương, Ngoài ra, có lượng nhỏ trong sữa, trứng, thịt nạc, gan, thận...
- + Không ổn định với độ ẩm và ánh sáng. Mất hoạt tính ở môi trường base và trung tính. Ổn định ở pH = 4

#### – *Nhu cầu hàng ngày*

Người lớn: 1 - 1,5 mg.

Phụ nữ có thai, cho con bú: 1,6 - 2,5 mg.

Trẻ em: 0,4 - 1 mg.

Nhu cầu này còn tùy thuộc nhiều vào chế độ ăn (ăn nhiều glucid thì nhu cầu tăng)

#### – **Thiếu vitamin B<sub>1</sub>**

+ Thiếu nhẹ: mệt mỏi, chán ăn, giảm trí nhớ, đau, viêm dây thần kinh, giảm trương lực cơ.

+ Thiếu nặng, kéo dài có thể gây bệnh tê - phù (Beri- Beri) và có thể dẫn đến suy tim.

#### – **Vai trò sinh lý:**

+ Tham gia vào quá trình chuyển hoá glucid, cụ thể: dạng có hoạt tính là coenzym (thiamin pyrophosphat) của enzym carboxylase, transketolase.

• Carboxylase xúc tác cho phản ứng khử carboxyl các acid  $\alpha$  - keto (acid pyruvic, acid  $\alpha$  cetoglutaric...)

• Transketolase xúc tác cho quá trình chuyển nhóm ceton trong chuyển hoá glucid (gắn chu trình pentose vào chu trình hexose), thiếu thiamin lượng transketolase trong hồng cầu giảm rõ.

+ Ngoài ra vitamin B<sub>1</sub> còn tham gia tổng hợp acetylcholin và tham gia chuyển hoá acid amin (khử carboxyl của valin, leucin và isoleucin).

Khi thiếu thiamin sẽ tăng acid pyruvic và acid lactic tăng trong máu (các acid này tích tụ trong cơ gây mệt mỏi và yếu cơ), giảm tổng hợp acetylcholin, gây bệnh tê - phù, suy tim, viêm dây thần kinh

#### – **Dược động học**

+ Hấp thu ở ruột bằng vận chuyển tích cực, liều cao có thể khuếch tán thụ động qua niêm mạc ruột. Tiêm bắp hấp thu nhanh và hoàn toàn. Tiêm tĩnh mạch có thể bị choáng phản vệ (xảy ra rất nhanh, gây ngừng thở, ngừng tim và có thể tử vong). Dó đo chống chỉ định tiêm vitamin B<sub>1</sub> vào tĩnh mạch.

+ Thuốc có nồng độ cao ở gan, não, thận, tim. Khi các mô đã quá nhu cầu thì thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng chưa chuyển hoá hoặc ở dạng pyrimidin (không tích lũy).

#### – **Chỉ định**

+ Phòng và điều trị bệnh Beri - Beri (tê, phù)

+ Viêm đau dây thần kinh, đặc biệt ở người nghiện rượu, phụ nữ có thai.

+ Rối loạn tiêu hoá: chán ăn, khó tiêu, ỉa chảy kéo dài, viêm loét đại tràng.

+ Bệnh tim mạch có nguồn gốc do dinh dưỡng

+ Bệnh nhân có chế độ dinh dưỡng nhân tạo

+ Nhược cơ

#### – **Cách dùng và liều lượng**

+ Người lớn

Bệnh Beriberi nhẹ uống 30mg/ngày uống 1 lần hay chia 2 lần, bệnh nặng 300mg/ngày chia 2 - 3 lần

Viêm đa dây thần kinh do thiếu thiamin ở người mang thai uống : 5 - 10mg/ngày, nếu nôn nhiều thì tiêm bắp.

Hội chứng Wernicke (hội chứng thần kinh - tinh thần hay gặp ở người nghiện rượu thiếu nặng vitamin B1): tiêm bắp 100mg, các triệu chứng giảm trong 6 giờ, sau đó uống hàng ngày hay cách ngày 50 - 100mg

+ Trẻ em : điều trị Beriberi thể nhẹ uống 10mg/ngày. Suy tim cấp hay trụy mạch cấp tiêm bắp 25mg

Viên nén: 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250mg, 300mg

Ống tiêm: 50mg, 100mg

Dạng phối hợp.

## **2.2. Riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>)**

### **– Nguồn gốc và tính chất**

+ Có nhiều trong ngũ cốc, rau quả, men bia, sữa, bơ, gan, thịt nạc...

+ Bột màu vàng cam nhạt, không mùi, vị đắng, ít tan trong nước hơn các vitamin B khác. Dễ bị huỷ trong môi trường nước và kiềm.

+ Cấu trúc gồm ribose và flavin nên được gọi là riboflavin

### **– Nhu cầu hàng ngày**

+ Người lớn: 1,2 - 1,6 mg

+ Phụ nữ có thai, cho con bú: 2 - 2,5 mg.

+ Trẻ em: 0,4 - 1,5 mg.

### **– Thiếu vitamin B<sub>2</sub>**

+ Thiếu vitamin B2 đơn thuần rất khó phát hiện. Thường gặp thiếu đồng thời nhiều vitamin nhóm B đặc biệt là trẻ em nuôi theo chế độ ăn nhân tạo, chiếu tia cực tím...

+ Biểu hiện sớm như đau bụng, viêm lưỡi, viêm miệng. Dấu hiệu muộn: khô nứt môi, viêm da tiết bã nhờn, thiếu máu, viêm kết mạc, đục thủy tinh thể, bệnh thần kinh.

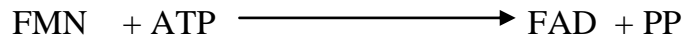
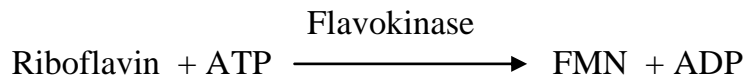
### **– Vai trò sinh lý**

+ Vitamin B<sub>2</sub> là coenzym của khoảng 20 loại enzym khác nhau, tham gia vào các quá trình chuyển hoá glucid, lipid và protid

+ Quan trọng hơn cả là coenzym của 2 enzym FMN (flavin mono nucleotid) và FAD (flavin adenin dinucleotid) – Là dạng coenzym hoạt động rất cần cho chuỗi hô hấp tế bào (vận chuyển điện tử).

+ Vitamin B<sub>2</sub> còn có vai trò trong việc điều hoà chức phận thị giác, dinh dưỡng da và niêm mạc.

\* Sự tạo thành FMN và FAD như sau:



– **Dược động học**

+ Hấp thu nhanh khi uống bằng vận chuyển tích cực. Phân phối nhanh vào các tổ chức, không có dấu hiệu tích lũy

+ Thải trừ qua nước tiểu và phân dưới dạng chưa chuyển hoá ( làm cho nước tiểu có màu vàng).

+ Vi khuẩn đường tiêu hoá có thể tổng hợp được một phần vitamin B<sub>2</sub>.

– **Chỉ định**

+ Dùng trong các trường hợp thiếu B<sub>2</sub> gây tổn thương da, niêm mạc, viêm giác mạc mắt, viêm kết mạc, loét miệng, suy nhược, mệt mỏi, chậm lớn, sút cân...

+ Thường dùng phối hợp với vitamin PP

– **Cách dùng và liều lượng**

+ Người lớn uống hay tiêm bắp 5 - 30 mg/ngày chia vài lần, trong 10 - 15 ngày. Trường hợp bệnh nặng dùng 45 ngày.

+ Trẻ em uống hay tiêm bắp 2,5 - 10 mg/ngày, tùy tình trạng bệnh.

Viên nén: 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg, 250mg

Ống tiêm 1 ml = 5 mg, 10mg

Dung dịch nhỏ mắt 0,1%, 0,01%

### 2.3. Nicotinamid (Vitamin PP, vitamin B<sub>3</sub>)

– **Nguồn gốc và tính chất**

+ Vitamin PP có nhiều trong gan, thịt, cá, rau, quả, gạo, lúa mì. Vi khuẩn ruột có thể tổng hợp được một lượng nhỏ.

+ Trong cơ thể acid nicotinic bị amid hoá thành nicotinamid, sau đó chuyển thành NAD (nicotinamid adenosin dinucleotid) hoặc NADP (nicotinamid adenosin dinucleotid phosphat)

– **Nhu cầu hàng ngày**

+ Người lớn: 15 - 20 mg.

+ Trẻ em: 5 - 15 mg.

+ Phụ nữ có thai: 20 mg.

– **Thiếu vitamin PP**

+ Thiếu nặng vitamin PP sẽ gây bệnh **Pellagra** với các biểu hiện:

Viêm da đối xứng ở chân và các vùng hở, lúc đầu là vết đỏ như cháy nắng, sau khô đóng vảy và thành sẹo.

Viêm lưỡi, loét lưỡi miệng, viêm thực quản - dạ dày - ruột, tăng tiết nước bọt, đi lỏng

Mất ngủ, nhức đầu, trầm cảm, rối loạn trí nhớ, nặng có thể gặp sa sút trí tuệ (ảo giác, hoang tưởng).

+ Thiếu nhẹ gây chán ăn, suy nhược, viêm lưỡi miệng...

– **Vai trò sinh lý**

+ Vitamin PP là thành phần của 2 coenzym quan trọng: NAD (nicotinamid adenosin dinucleotid) và NADP (nicotinamid adenosin dinucleotid phosphat), xúc tác cho phản ứng oxy hóa khử trong chuỗi hô hấp tế bào, phân giải glycogen, chuyển hóa lipid.

+ Liều cao Vitamin B<sub>3</sub> làm hạ lipoprotein máu (giảm LDL, VLDL và tăng HDL)

– **Được động học**

+ Hấp thu nhanh ở ống tiêu hoá và được phân phối vào tất cả các tổ chức, không có hiện tượng tích lũy.

+ Chuyển hoá ở gan qua nhiều bước, tạo thành các chất khác nhau.

+ Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

– **Chỉ định**

+ Phòng và điều trị bệnh Pellagra

+ Tăng lipoprotein máu, xơ vữa mạch.

+ Các rối loạn tiêu hoá và rối loạn thần kinh (phối hợp)

– **Cách dùng và liều lượng**

+ Điều trị bệnh Pellagra:

Người lớn uống 300 - 500mg/ngày, tối đa 1500mg/ngày chia 3 - 4 lần.

Trẻ em uống 100 - 300mg/ngày chia 3 - 4 lần

+ Dự phòng thiếu:

Người lớn uống 13 - 19mg/ngày chia 1 - 2 lần

Người mang thai, cho con bú, ăn thiếu dinh dưỡng uống 17 - 20mg/ngày

Trẻ em uống 5 - 10mg/ngày chia 1 - 2 lần

+ Điều trị tăng lipid máu người lớn uống 1g/ngày chia 3 lần.

Viên nén hay bọc đường: 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg.

Thuốc dạng bột để pha tiêm

## 2. 4. Pyridoxin ( vitamin B6)

– **Nguồn gốc và tính chất**

+ Có nhiều trong thịt, gan, sữa, lòng đỏ trứng, mầm lúa mì, men bia, rau xanh...

+ Tồn tại ở 3 dạng pyridoxin, pyridoxal, pyridoxamin, nhưng vào cơ thể đều chuyển thành pyridoxal phosphat nhờ enzym pyridoxal kinase

+ Ở nhiệt độ cao, gặp chất oxy hoá hay tia cực tím, vitamin B<sub>6</sub> bị phân huỷ và mất tác dụng.

– **Nhu cầu hàng ngày**

+ Trẻ em: 0,3 - 1,4 mg

+ Người lớn: 1,4 - 2 mg

+ Phụ nữ có thai, cho con bú: > 2 mg

Nhu cầu này tăng theo chế độ ăn nhiều protid

– **Thiếu vitamin B<sub>6</sub>**

Gặp thiếu do suy dinh dưỡng hoặc dùng một số thuốc (isoniazid, oestrogen, cycloserin, hydralazin...), với biểu hiện:

+ Tổn thương da dạng tăng tiết bã nhờn

+ Viêm miệng, viêm lưỡi

+ Co giật, viêm dây thần kinh ngoại vi

+ Thiếu máu

+ Xét nghiệm thấy giảm GABA, noradrenalin và serotonin.

– **Vai trò sinh lý**

+ Chủ yếu tham gia vào chuyển hoá acid amin: là coenzym của một số enzym chuyển hoá prrotid như transaminase, carboxylase, cynureninase, racemase.

Transaminase giúp chuyển nhóm NH<sub>2</sub> của acid amin để tạo thành acid ceton

Decarboxylase xúc tác cho phản ứng khử CO<sub>2</sub> để chuyển acid glutamic thành acid gama amino butiric (GABA) - chất dẫn truyền thần kinh loại ức chế. Decarboxylase cũng xúc tác cho phản ứng chuyển histidin thành histamin, tryptophan thành serotonin, là 2 chất có vai trò sinh lý quan trọng.

Cynureninase tham gia chuyển hoá tryptophan thành acid nicotinic, vì vậy thiếu vitamin B<sub>6</sub> thường kèm thiếu vitamin PP.

Racemase xúc tác cho phản ứng chuyển các acid amin thành dạng có hoạt tính, tổng hợp các acid arachidonic từ acid linoleic và tổng hợp Hem.

+ Ngoài ra B<sub>6</sub> còn tham gia vào quá trình chuyển hoá lipid, glucid.

– **Dược động học**

Cả 3 dạng của vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxin, pyridoxal, pyridoxamin) được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Trong máu trên 60% ở dạng pyridoxal phosphat, là dạng qua màng tế bào. Dự trữ phần lớn ở gan và một phần ở cơ và não. Thải qua thận ở dạng chuyển hoá.

– **Chỉ định**

+ Phòng và điều trị các trường hợp thiếu vitamin B<sub>6</sub> (biểu hiện như viêm lưỡi

miệng, viêm da, viêm dây thần ngoại vi, viêm dây thần kinh thị giác, co giật, thiếu máu...)

+ Phòng và điều trị tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh do một số thuốc gây ra (INH)

+ Thiếu máu nguyên bào sắt do thiếu vitamin B6

– **Cách dùng và liều lượng**

+ Uống 2mg/ngày là đủ bổ xung cho người có hấp thu tiêu hóa bình thường.

+ Trẻ co giật do phụ thuộc vitamin B6 : tiêm bắp hay tĩnh mạch 10 - 100mg, co giật hết sau 2 - 3 phút, sau đó uống suốt đời liều 2 - 100mg/ngày

+ Thiếu máu uống lúc đầu 200 - 600mg/ngày và duy trì 30 - 50mg/ngày

+ Phòng thiếu vitamin B6 do dùng INH uống hàng ngày 10 - 50 mg

+ Phụ nữ mang thai hay đang cho con bú bổ xung liều uống 2 - 10mg/ngày

+ Bổ xung thiếu người lớn uống 2,5 – 10mg/ngày

+ Điều trị thiếu máu nguyên bào sắt di truyền uống 200 – 600mg/ngày, sau 2 tháng không hiệu quả phải xem lại chẩn đoán, nếu đáp ứng giảm liều 30 -50 mg/ngày

Viên nén: 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 250mg, 500mg

Viên tác dụng kéo dài: 100mg, 200mg, 500mg

Thuốc tiêm 100mg/ml

## **2.5. Biotin (Vitamin B8, vitamin H)**

– **Nguồn gốc và tính chất**

+ Có nhiều trong các phủ tạng, lòng đỏ trứng, cá, các loại hạt.

+ Vững bền ở nhiệt độ cao, không vững bền trong môi trường base.

+ Vi khuẩn ruột có thể tổng hợp được lượng nhỏ. Nay đã tổng hợp được bằng phương pháp hoá học.

– **Nhu cầu hàng ngày:** 30 - 100 mcg

– **Thiếu biotin**

ít gặp, có thể gặp khi suy dinh dưỡng, dùng các chất kháng biotin (biotin sulfon, desthibiotin, avidin...), biểu hiện:

+ Viêm da, tăng tiết mỡ ở da, trứng cá

+ Rụng tóc, viêm teo gai lưỡi

+ Đau cơ, mệt nhọc, chán ăn, thiếu máu...

– **Vai trò sinh lý**

+ Có vai trò quan trọng trong chuyển hoá glucid và lipid: biotin là cofactor của enzym carboxylase tham gia phản ứng khử carboxyl của 4 cơ chất: pyruvat CoA, acetyl CoA, propionyl CoA và  $\beta$  - methylcrotonyl CoA (các pyruvat).

+ Biotin tham gia vào các phản ứng hoạt hoá và vận chuyển CO<sub>2</sub> gồm 2 giai đoạn: tạo phức hợp CO<sub>2</sub> – biotin – enzym; vận chuyển CO<sub>2</sub> đến chất nhận.



Các quá trình trên giúp chuyển hoá glucid và tổng hợp acid béo ngoài ty thể, tạo điều kiện thuận lợi cho tích lũy mỡ ở gan. Vậy, vai trò sinh lý chính của biotin là tham gia chuyển hoá mỡ, chống tiết mỡ và bã nhờn ở da, dinh dưỡng da và niêm mạc.

– **Dược động học**

- + Hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, phân phối trong hầu hết các mô
- + Thải qua nước tiểu chủ yếu ở dạng chưa chuyển hoá.

– **Chỉ định**

- + Điều trị các bệnh ở da: da tăng tiết bã nhờn, trứng cá, viêm lưỡi, viêm miệng.
- + Bệnh nhân có chế độ ăn nhân tạo

– **Cách dùng và liều lượng**

- + Bổ xung dinh dưỡng : người lớn uống 30 - 100mcg/ngày. Trẻ em uống 30mcg/ngày
- + Nuôi dưỡng kéo dài ngoài đường tiêu hóa: người lớn 60mcg/ngày. Trẻ em 20mcg/ngày
- + Tăng tiết bã nhờn uống 5 - 10mg/ngày
- Nang 1000mcg
- Viên nén 30mcg, 250mcg, 300mcg, 600mcg

## **2.6. Acid panthothenic ( vitamin B<sub>5</sub>)**

– **Nguồn gốc** : có trong thực phẩm là phủ tạng, thịt bò, lòng đỏ trứng. Dễ bị phân huỷ bởi nhiệt độ và base. Vi khuẩn đường ruột tổng hợp được lượng nhỏ.

– **Nhu cầu hàng ngày**: 5 - 10 mg.

– **Thiếu vitamin B<sub>5</sub>** : gây thiếu coenzym A, biểu hiện: thoái hoá thần kinh, thiếu năng tuyến thượng thận với các triệu chứng như mệt mỏi, đau đầu, rối loạn giấc ngủ, đầy hơi, dị cảm các chi, chuột rút, co thắt cơ...

– **Dược động học** : dễ hấp thu qua đường tiêu hoá, phân phối vào các mô, 70% thải nguyên dạng qua nước tiểu và 30% thải qua phân.

– **Vai trò sinh lý**

+ Là thành phần quan trọng cấu tạo nên coenzym A. Coenzym A là đồng yếu tố cho phản ứng oxy hoá nhóm hydrat carbon giúp cho sự chuyển hoá glucid, lipid, tổng hợp các sterol trong đó có hormon steroid và porphyrin.

+ Ngoài ra còn có vai trò trong định vị tế bào, sự ổn định và hoạt tính của protein

– **Chỉ định**

- + Rối loạn chuyển hoá do các nguyên nhân khác nhau
- + Bệnh ngoài da
- + Viêm nhiễm đường hô hấp

– **Cách dùng và liều lượng**

- + Uống 5 - 10mg/ngày acid pantothenic để bổ xung dinh dưỡng. Liều tối đa

100mg/ngày

+ Bôi tại chỗ để điều trị bệnh ngoài da kem 2%, ngày vài lần.

Viên nén: 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250mg, 500mg

Viên giải phóng chậm 500mg, 1000mg

Kem 2%

## 2.7. Acid ascorbic (vitamin C)

### – *Nguồn gốc và tính chất*

+ Có trong phần lớn các loại rau, quả (đặc biệt trong rau quả tươi). Trong động vật chỉ có một lượng nhỏ. Tan mạnh trong nước, dễ bị phân huỷ bởi nhiệt độ, các chất oxy hoá và môi trường kiềm. Vì vậy, cơ thể rất dễ thiếu vitamin C

+ Hiện nay đã tổng hợp được.

### – *Nhu cầu hàng ngày*

+ Người lớn: 60 - 70 mg.

+ Trẻ em: 30 - 50 mg.

+ Phụ nữ có thai: 90 - 95 mg

### – *Thiếu vitamin C*

+ Thiếu trầm trọng vitamin C sẽ gây bệnh Scorbut (nay ít gặp), với biểu hiện điển hình: chảy máu dưới da, răng - miệng, rụng răng, tăng sừng hoá nang lông, viêm lợi...

+ Thiếu vừa phải vitamin C có thể thấy: mệt mỏi, viêm lợi, miệng, thiếu máu, giảm sức đề kháng, dễ bị nhiễm khuẩn.

– *Thừa vitamin C* : nếu dùng liều > 1g/ngày và kéo dài sẽ gây thừa, biểu hiện:

+ Loét dạ dày – tá tràng, viêm bàng quang, tiêu chảy

+ Tăng tạo sỏi oxalat

+ Giảm sức bền hồng cầu, tan máu ( đặc biệt ở người thiếu G<sub>6</sub>PD)

+ Phụ nữ có thai dùng liều cao dài ngày có thể gây bệnh scorbut cho con.

+ Tiêm tĩnh mạch dễ gây shock phản vệ (nguyên nhân có thể do chất bảo quản gây ra)

### – *Vai trò sinh lý*

Vitamin C tham gia vào nhiều quá trình chuyển hoá trong cơ thể:

+ Tham gia tạo collagen và một số thành phần tạo mô liên kết ở xương, răng, mạch máu. Do đó khi thiếu thành mạch không vững bền, gây chảy máu chân răng, màng xương, răng dễ rụng...

+ Tham gia vào chuyển hoá lipid, glucid và protid

+ Tham gia tổng hợp catecholamin, hormon vỏ thượng thận

+ Xúc tác cho quá trình chuyển Fe<sup>+++</sup> → Fe<sup>++</sup> , giúp sắt được hấp thu ở tá tràng.

Khi thiếu vitamin C gây thiếu máu do thiếu sắt.

+ Tăng sức đề kháng của cơ thể (do tăng tạo interferon, giảm nhạy cảm của cơ

thể với histamin)

+ Chống oxy hoá bằng cách trung hoà gốc tự do sản sinh ra từ các sản phẩm chuyển hoá, nhờ đó bảo vệ được tính toàn vẹn của màng tế bào (kết hợp với vitamin A, E)

– **Dược động học** : hấp thu dễ qua niêm mạc tiêu hoá bằng vận chuyển tích cực, phân bố rộng trong các mô, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu chủ yếu ở dạng đã chuyển hoá (oxalat và urat).

– **Chỉ định**

+ Phòng và điều trị khi thiếu vitamin C ( đặc biệt là bệnh Scorbut)

+ Tăng sức đề kháng trong nhiễm độc, nhiễm khuẩn

+ Thiếu máu

+ Phối hợp với các thuốc chống dị ứng

– **Cách dùng và liều lượng**

Thường dùng đường uống, chỉ trong trường hợp đặc biệt mới tiêm. Khi tiêm tốt nhất là tiêm bắp.

+ Bệnh Scorbut (thiếu vitamin C)

Dự phòng: người lớn và trẻ em uống 25 - 75 mg/ngày

Điều trị: người lớn uống 250 - 500mg/ngày chia nhiều lần x 2 tuần hay hơn. Trẻ em 100 - 300mg/ngày chia nhiều lần x 2 tuần.

+ Methemoglobin huyết khi không có xanh methylen : uống 300 - 600mg/ngày

Nang giải phóng chậm 500mg

Viên nén : 50mg, 100mg, 250mg, 500mg, 1g

Viên sủi 1g

Ống tiêm 100mg/ml, 250mg/ml, 500mg/ml

### 3. Các vitamin tan trong dầu

#### 3.1. Retinol (vitamin A)

– **Nguồn gốc và tính chất**

+ Trong động vật có nhiều trong gan cá thu, trứng, thịt, cá, sữa...

+ Trong thực vật có trong gấc, cà chua, cà rốt, rau xanh. Trong rau quả vitamin A tồn tại dưới dạng caroten (tiền vitamin A). Có 3 tiền vitamin A là  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  caroten, trong đó phổ biến nhất và có hoạt tính mạnh nhất là  $\beta$  - caroten . Khi vào cơ thể chuyển thành vitamin A dưới tác dụng của carotenase. Hiện nay đã tổng hợp được. 1 UI = 0,3 mcg vitamin A hoặc 0,6mcg  $\beta$  - caroten

– **Nhu cầu hàng ngày**

+ Người lớn: 4000 - 5000IU

+ Trẻ em : 400 - 1000IU

– **Thiếu vitamin A**

+ Gây bệnh quáng gà, khô màng tiếp hợp, khô giác mạc, có thể viêm loét giác mạc dẫn đến mù loà.

+ Do làm quá trình tiết nhày bị giảm hoặc mất, biểu mô sẽ bị teo và thay vào đó là các lớp keratin dày, làm cho da trở nên khô, nứt nẻ và sần sùi

+ Trẻ còi xương, chán ăn, chậm lớn.

+ Dễ bị mắc các bệnh nhiễm khuẩn và dễ nhạy cảm với tác nhân gây ung thư.

+ Dễ gây tổn thương đường hô hấp, tiết niệu, sinh dục

#### – **Thừa vitamin A**

+ Ngộ độc cấp khi dùng liều rất cao : người lớn > 1500.000UI/ngày. Trẻ em dùng > 300.000UI/ngày

Triệu chứng: buồn nôn, nôn, nhức đầu, kích thích, mê sảng, co giật, tiêu chảy. Trẻ em có thể phỏng thóp, co giật (xuất hiện sau dùng thuốc 4 – 6 giờ).

+ Ngộ độc mạn: khi dùng liều  $\geq 100.000\text{UI/ngày}$  liên tục 10 – 15 ngày, biểu hiện: mệt mỏi, chán ăn, sút cân, rối loạn tiêu hoá, sốt, gan lách to, da khô, môi nứt lè, tóc khô và dễ rụng, có thể xuất huyết, tăng calci máu, đau nhức xương... Trẻ em có thể tăng áp lực nội sọ...

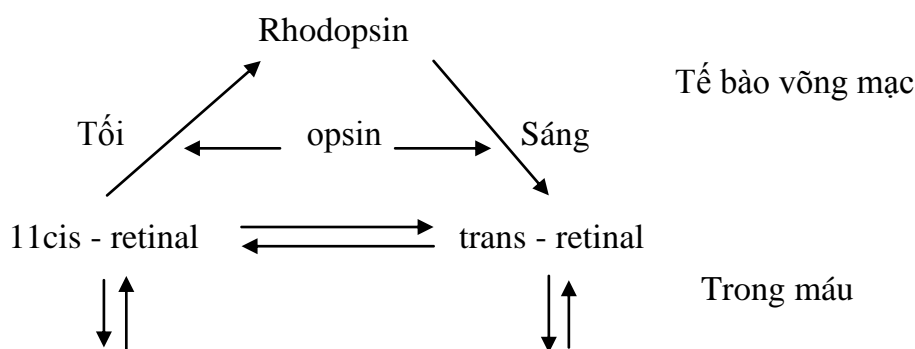
#### – **Vai trò sinh lý**

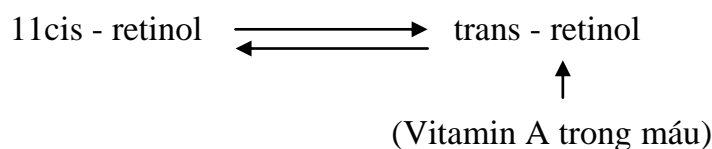
+ **Trên thị giác** : (là tác dụng chính): vitamin A đóng vai trò tạo sắc tố võng mạc (rhodopsin).

Cơ chế: sau khi được hấp thu vào máu vitamin A được chuyển thành trans - retinol, sau đó thành 11 cis - retinol và 11 - cis - retinal. Trong bóng tối 11 - cis - retinal kết hợp với opsin, tạo thành rhodopsin. Rhodopsin là sắc tố nhạy cảm với ánh sáng có cường độ thấp ở tế bào hình nón của võng mạc, giúp cho võng mạc nhận được các hình ảnh khi thiếu ánh sáng.

Khi ra ánh sáng (đủ ánh sáng), rhodopsin bị phân huỷ thành opsin và trans - retinal. Trans - retinal chuyển thành trans - retinol, chất này vào máu đồng phân hoá thành cis - retinol, sau đó oxy hoá thành cis - retinal tiếp tục chu kỳ như trên.

Vì vậy, khi thiếu vitamin A, khả năng nhìn trong bóng tối giảm, gây bệnh quáng gà, nặng có thể dẫn tới mù.





### ***Vai trò của vitamin A trong sự nhìn***

#### **+ Trên biểu mô và tổ chức da**

Cần cho quá trình biệt hoá các tế bào biểu mô ở da và niêm mạc, bảo vệ sự toàn vẹn cấu tạo và chức năng của biểu mô trên khắp cơ thể, đặc biệt là biểu mô trụ của mắt.

Làm tăng tiết nhày và ức chế sự sừng hoá. Nên thiếu vitamin A làm da khô, nứt nẻ và sần sùi

+ Giúp phát triển lách và tuyến ức là 2 cơ quan tạo lympho bào có vai trò miễn dịch.

+ Do tác dụng chống oxy hoá, tăng sức đề kháng của cơ thể, nên khi thiếu cơ thể dễ mắc các bệnh nhiễm khuẩn và tăng nhạy cảm với tác nhân gây ung thư.

– **Dược động học** : hấp thu qua tiêu hoá (cần đủ acid mật và chất nhũ hoá). Phân phối vào các tổ chức, dự trữ nhiều ở gan. Thải qua thận và mật

– **Chỉ định** : dự phòng và điều trị các bệnh do thiếu vitamin A như:

+ Mắt: bệnh khô mắt, quáng gà, loét giác mạc...

+ Trẻ chậm lớn, dễ mắc các bệnh nhiễm khuẩn, suy dinh dưỡng,

+ Bệnh về da: khô da, trứng cá, vẩy nến, chàm lành vết thương...

+ Bổ xung cho người suy gan nguyên phát do tắc mật hay ứ mật mạn tính.

+ Hỗ trợ trong điều trị ung thư da, cổ tử cung, đại tràng, phổi.

+ Phòng chống lão hoá

– **Chống chỉ định**: thừa, mẫn cảm, không dùng kéo dài và liều cao cho phụ nữ có thai

– **Cách dùng và liều lượng**

+ Điều trị thiếu :

Khô mắt: người lớn uống ngay 200.000UI/ngày x 2 ngày. Sau 2 tuần uống thêm 1 liều nữa. Nếu không uống được tiêm bắp 100.000UI. Trẻ em < 1 tuổi = 1/2 liều trên.

Các bệnh khác liều tùy bệnh

+ Phòng bệnh: uống hàng ngày

Người lớn uống 2000 – 3000 UI/ngày

Phụ nữ có thai 2000 - 3000UI/ngày

Người đang cho con bú 3000 - 4000UI/ngày

Trẻ em từ khi sinh đến 3 tuổi uống hàng ngày 1200 – 1300 UI/ngày , 4 – 6 tuổi 1600 UI/ngày, 7 – 10 tuổi 2300 UI/ngày (hoặc 3 – 6 tháng uống 1 liều 200.000UI)

+ Bệnh da thường dùng dạng bôi

Viên nén 50.000

Viên nang mềm 50.000IU

Dung dịch uống (siro)  
Ống 1ml, 2ml: 20.000UI, 100.000UI, 500.000UI  
Kem bôi, thuốc nhỏ mắt  
Dạng phối hợp : 5000 A + 400 D

### 3.2. Vitamin D

- **Nguồn gốc và tính chất:** là 1 nhóm gồm D<sub>2</sub> – D<sub>7</sub>, trong đó có 2 chất có hoạt tính là:
  - + Ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) có nguồn gốc tổng hợp từ nấm và men bia, thường dùng trong điều trị
  - + Cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) có nguồn gốc tự nhiên, được chiết xuất từ dầu gan cá hoặc cơ thể tự tổng hợp từ dehydrocholesterol ở dưới da, lượng này đủ cung cấp cho cơ thể nếu da được tiếp xúc đủ với ánh nắng mặt trời.
  - + Vitamin D<sub>2</sub> và vitamin D<sub>3</sub> dễ bị huỷ bởi ánh sáng, oxy, acid, nên phải đựng trong lọ màu
- **Nhu cầu hàng ngày**
  - + Phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ dưới 5 tuổi: 400 IU ( $\approx$  10 mg vitaminD<sub>3</sub>).
  - + Người bình thường : 100 IU ( $\approx$  2,5 mg vitamin D<sub>3</sub>).
- **Thiếu vitamin D**
  - + Có dấu hiệu hạ calci và phosphat máu, có thể gặp cơn hạ calci máu.
  - + Thiếu lâu dài dẫn đến còi xương ở trẻ em và loãng xương, xốp xương, xương thưa, dễ gãy xương ở người lớn. Ở phụ nữ có thai sinh ra trẻ có khuyết tật xương.
- **Thừa vitamin D**

Trẻ < 1 tuổi dùng liên tục 400 UI/ngày hoặc trẻ > 1 tuổi dùng liên tục 1000 UI/ngày có thể bị ngộ độc. Với liều > 50.000 UI/ngày có thể gây ngộ độc cả trẻ em và người lớn, triệu chứng:

  - + Tăng calci máu, calci niệu, đau nhức xương.
  - + Nếu tăng kéo dài gây sỏi thận, tăng huyết áp.
  - + Suy nhược cơ thể: mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn, tiêu chảy...
  - + Có thể gặp suy thận
- **Dược động học**
  - + Vitamin D được hấp thu ở ruột non nhờ muối mật và acid mật. Trong máu gắn vào  $\alpha$  - globulin, được tích lũy ở gan, xương, cơ, niêm mạc ruột và tổ chức mỡ. Để tạo thành chất có tác dụng, vitamin D được chuyển hoá qua 2 giai đoạn:
    - Giai đoạn ở gan tạo thành 25 - hydroxycalciferol (calcifediol).
    - Calcifediol vào máu tới thận, hydroxyl hoá lần 2 thành 1,25 dihydroxycalciferol (calcitriol), là chất có hoạt tính.
  - + Thuốc thải qua mật và phần nhỏ qua nước tiểu, chất mẹ và chất chuyển hoá

có chu kỳ gan - ruột.

– **Vai trò sinh lý**

+ Tham gia vào quá trình hình thành xương của động vật và chuyển hoá các chất vô cơ mà chủ yếu là calci và phosphat. Thiếu vitamin D làm xương mất calci phospho sẽ trở nên mềm, xốp, dễ gãy (gây bệnh còi xương ở trẻ em và bệnh mất xương, xốp xương ở người lớn):

Tăng hấp thu calci ở ruột. Kích thích tái hấp thu các muối phosphat ở ống thận, tiết kiệm nguồn dự trữ phosphat cho cơ thể.

Tham gia quá trình calci hoá sụn, do đó rất cần cho sự phát triển của trẻ.

Tăng hấp thu lưu huỳnh để tổng hợp chondroitin sulfat.

+ Vitamin D cùng hormon cận giáp trạng giữ cho nồng độ calci máu luôn luôn hằng định.

– **Chỉ định**

- + Phòng và điều trị còi xương ở trẻ em
- + Phòng và điều trị loãng xương, dễ gãy xương ở người lớn
- + Gãy xương lâu lành ở người lớn tuổi (tăng tích tụ calci trong xương)
- + Phòng và điều trị co giật trong suy cận giáp trạng
- + Thiếu calci ở người trưởng thành

– **Cách dùng và liều lượng**

- + Bổ xung khẩu phần ăn và phòng còi xương

Người lớn 400UI/ngày

Trẻ em 200 - 400 UI/ngày

+ Điều trị còi xương do suy dinh dưỡng: uống 1000UI/ngày x 3 tuần (có thể dùng 3000 - 4000UI/ngày với trường hợp nặng)

- + Còi xương kháng vitamin D : phải kết hợp với phosphat vô cơ (1 - 2 g/ngày)

+ Loãng xương:

Ergocalciferol uống 25 - 250mcg/ngày phối hợp với bổ xung calci và fluorid

1 đơn vị quốc tế (UI) vitamin D = 25nanogram ergocalciferol hay colecalcifero

+ Liều các chỉ định khác tham khảo trong “Dược thư quốc gia Việt nam xuất bản năm 2002)

– **Dạng thuốc**

- + Ergocalciferol

Nang 1,25mg

Dung dịch uống 0,2mg/ml(calciferol)

Viên nén 1,25mg (calciferol)

Dung dịch tiêm bắp 12,5mg (calciferol)

- + Calcifediol:

Nang 0,02 và 0,05mg (calderol)

Dung dịch uống 5mcg/giọt

+ Calcitriol

Nang 0,25 và 0,5 mcg

Dung dịch tiêm tĩnh mạch 1mcg/ml và 2 mcg/ml

Dung dịch tiêm tĩnh mạch 2mcg/ml

### 3.3. Alphatocopherol (vitamin E)

#### – *Nguồn gốc và tính chất*

+ Vitamin E gồm 3 dạng:  $\alpha$ ,  $\beta$  và  $\gamma$  - tocopherol, có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự. Trong đó  $\alpha$  - tocopherol có hoạt tính mạnh nhất.

1 mg  $\alpha$  - tocopherol = 1,5 UI vitamin E

+ Vitamin E có nhiều trong các hạt ngũ cốc, lúa mì, ngô, giá đỗ, dầu lạc, dầu oliu, rau xanh. Ở động vật chỉ có một lượng nhỏ trong lòng đỏ trứng, gan.... Bị mất tác dụng trong không khí, tia cực tím, nhiệt độ cao,  $\text{FeCl}_3$  và peroxid.

#### – *Nhu cầu hàng ngày*

+ Người lớn: 10 - 30 mg

+ Phụ nữ cho con bú > 30 mg.

+ Trẻ em: 4 - 8 mg.

#### – *Thiếu vitamin E*

Thiếu kéo dài sẽ gây các biểu hiện:

+ Rối loạn thần kinh, thất điều, giảm nhạy cảm xúc giác, thoái hóa sợi trục thần kinh

+ Yếu cơ, teo cơ, liệt cơ mắt, bệnh võng mạc nhiễm sắc tố.

+ Giảm sản xuất tinh trùng, giảm khả năng thụ thai

+ Doạ xảy thai, đẻ non

+ Tổn thương cơ tim và tim

+ Dễ tổn thương da, dễ vỡ hồng cầu

#### – *Thừa vitamin E*

+ Dùng liều > 3000 IU/ngày có thể gây buồn nôn, nôn, đầy hơi, đi lỏng, viêm ruột hoại tử.

+ Tiêm tĩnh mạch liều cao có thể gây rối loạn chức năng gan, thận và có thể tử vong, nay không dùng

#### – *Vai trò sinh lý*

+ Tăng sản xuất tinh trùng và tăng khả năng thụ thai, làm tổ của trứng đã thụ thai.

+ Tác dụng chống oxy hoá, bảo vệ màng tế bào khỏi sự tấn công của các gốc tự do. Nhờ đó bảo đảm tính toàn vẹn của màng tế bào (hiệp đồng với selen, vitamin A và vitamin C)



+ Tăng hấp thu và dự trữ vitamin A

– **Dược động học**

Hấp thu qua tiêu hoá nhờ acid mật và muối mật. Trong máu gắn với  $\beta$  - lipoprotein, phân phối vào hầu hết các tổ chức. Dự trữ nhiều trong gan và mỡ, qua rau thai ít. Phần lớn thải chậm vào mật.

– **Chỉ định**

+ Dự phòng và điều trị thiếu vitamin E (chế độ ăn thiếu, trẻ em bị xơ hóa tuyến tụy hay kém hấp thu mỡ do teo đường dẫn mật, thiếu betalipoprotein huyết, trẻ sơ sinh thiếu tháng...)

+ Chống oxy hoá (phối hợp với selen, vitamin A, vitamin C)

+ Phối hợp trong điều trị dọa xảy thai, vô sinh, thiếu năng tinh trùng, rối loạn tiền mãn kinh...(thực tế các nghiên cứu lâm sàng chưa chứng minh được lợi ích của thuốc trong các chỉ định này)

– **Cách dùng và liều lượng**

Thường dùng đường uống, nếu không uống được có thể tiêm bắp. Liều lượng thay đổi một phần do hoạt tính khác nhau của các chế phẩm. Liều khuyến cáo hàng ngày gấp 4 – 5 lần nhu cầu:

+ Hội chứng thiếu uống 40 - 50 mg d - alphotocopherol/ngày

+ Xơ hóa tuyến tụy uống 100 - 200mg alphotocopheryl acetat/ngày

+ Bệnh thiếu betalipoprotein huyết uống 50 - 100mg alphotocopherol acetat/kg/ngày

+ Dự phòng bệnh vồng mạc do đẻ thiếu tháng 15- 30 UI/kg ( tương đương 10 - 20mg alphotocopherol/kg)

+ Dự phòng thiếu uống 10 – 20mg/ngày

Viên nén hay bao đường 10 mg, 50mg, 100mg, 200mg alpha tocopherol acetat

Viên nang 200 UI, 400UI, 600UI

Thuốc mỡ 5mg/1g

Ống dung dịch dầu 30, 50, 100, 300mg/ml tiêm bắp

#### **4. Một số vấn đề về sử dụng vitamin**

– **Nguyên nhân thừa và hậu quả**

+ Thừa vitamin thường gặp do lạm dụng:

Liều vitamin A  $\geq 300.000$  IU/ngày gây phồng thóp, co giật, tăng áp lực sọ não ở trẻ nhỏ.

Các vitamin nhóm B (hỗn hợp 3B) liều cao gây thừa vitamin B<sub>6</sub> với biểu hiện rối loạn thần kinh cảm giác, thừa vitamin B<sub>12</sub> với triệu chứng thừa coban (C<sub>o</sub>)

+ Do ăn uống: do ăn kéo dài loại thực phẩm giàu vitamin.

### – Các biện pháp tránh thừa vitamin

+ Vì thừa đa phần là do sử dụng vitamin không hợp lý, nên những kiến thức về nhóm thuốc này sẽ góp phần nâng cao tính an toàn trong điều trị

+ Cần thận trọng với những chế phẩm có hàm lượng > 5 lần nhu cầu hàng ngày. Trong điều trị thiếu 1 loại vitamin tốt nhất là dùng dạng đơn lẻ.

+ Khi chọn dạng hỗn hợp phải phân biệt công thức dành cho trẻ dưới 1 tuổi, trẻ dưới 4 tuổi và cho người lớn.

+ Trong nuôi dưỡng nhân tạo hoàn toàn ngoài đường tiêu hoá, việc bổ xung vitamin là bắt buộc để duy trì khả năng chuyển hoá các chất, nhưng liều lượng cần phải được tính toán dựa trên tình trạng bệnh lý.

+ Bệnh nhân thẩm tích máu chỉ nên bổ xung hỗn hợp vitamin tan trong nước vì trong trường hợp này vitamin tan trong dầu không bị mất trong quá trình thẩm tích.

+ Đường đưa thuốc ưu tiên trong mọi trường hợp là đường uống vì tránh được nguy cơ thừa (do vitamin được hấp thu bằng vận chuyển tích cực)

### LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò sinh lý, biểu hiện thiếu, chỉ định và liều dùng của các vitamin tan trong nước.
2. Trình bày vai trò sinh lý, biểu hiện thiếu, chỉ định, chống chỉ định và liều lượng của các vitamin tan trong dầu .

## CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI CHÍNH (Sinh viên tự nghiên cứu)

Mục tiêu:

1. Trình bày được vai trò sinh lý của natri, kali, calci và magesi.
2. Trình bày được nguyên nhân, triệu chứng lâm sàng và điều trị khi thiếu và thừa  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  và  $\text{Mg}^{++}$ .

### 1. Natri

#### 1.1. Vai trò sinh lý

– Giữ vai trò sống còn của cơ thể: natri là cation chính của dịch ngoại bào, có chức năng chủ yếu trong điều hoà sự phân bố nước, cân bằng nước, điện giải và áp suất thẩm thấu của dịch cơ thể. Vì vậy, rối loạn  $\text{Na}^+$  bao giờ cũng kèm theo rối loạn nước.

– Natri kết hợp với clo và bicarbonat trong điều hoà cân bằng toan kiềm.

– Giữ tính kích thích và dẫn truyền thần kinh cơ do duy trì hiệu thế hoạt động giữa trong và ngoài tế bào.

$\text{Na}^+$  máu bình thường là 137 – 147 mEq/l

### 1.2. Thiếu natri (giảm $\text{Na}^+$ máu)

Khi  $\text{Na}^+$  máu < 137 mEq/l

#### – Nguyên nhân

+ Nhập nhiều nước, tăng ADH

+ Mất nhiều  $\text{Na}^+$  do : ra nhiều mồ hôi, dùng lợi niệu thải  $\text{Na}^+$ , thiếu aldosteron.

#### – Lâm sàng

+  $\text{Na}^+$  giảm, làm giảm áp lực thẩm thấu huyết tương, nước từ ngoài đi vào trong tế bào. Đặc biệt, khi tế bào thần kinh bị “trương”, sẽ gây các triệu chứng như: kích thích, mỏi mệt, lo sợ, run tay, tăng phản xạ co thắt các cơ, hôn mê. Lâm sàng có 2 trạng thái:

\*  $\text{Na}^+$  máu giảm kèm theo mất dịch, làm giảm thể tích dịch ngoài tế bào.

Nguyên nhân: tiêu chảy, nôn, có ống thông hút dịch, dùng lợi niệu, suy thượng thận, bỏng, dẫn lưu vết thương.

Lâm sàng: giảm thể tích máu, giảm áp lực tĩnh mạch trung tâm, giảm áp lực động mạch phổi và giảm huyết áp trung bình.

\*  $\text{Na}^+$  máu giảm nhưng thể tích dịch ngoài tế bào vẫn bình thường hoặc tăng.

Nguyên nhân: tăng ADH, phù do suy tim, gan, thận hư, truyền quá nhiều dung dịch nhược trương.

Lâm sàng: thể tích máu tăng, tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm, tăng áp lực động mạch phổi và huyết áp trung bình.

#### – Điều trị

+ Nâng ngay  $\text{Na}^+$  lên trên 120mEq/l, rồi sau đó đưa dần về bình thường

+ Kèm theo điều chỉnh các điện giải khác:  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$  (ỉa chảy nhiều).

+ Chỉ dùng muối ưu trương khi  $\text{Na}^+$  máu < 115mEq/l và thận trọng vì có thể làm tăng thể tích trong mạch.

+ Trường hợp  $\text{Na}^+$  giảm mà dịch ngoại bào tăng, phải dùng “lợi niệu quai”: Furocemid vì gây mất nước nhiều hơn mất muối. Không dùng thiazid vì gây mất muối nhiều hơn mất nước.

### 1.3. Thừa Natri (tăng $\text{Na}^+$ máu)

Khi  $\text{Na}^+$  máu > 147 mEq/l

#### – Nguyên nhân

+ Mất nước qua da, qua phổi, bệnh đái nhạt, dùng lợi niệu thẩm thấu, tăng đường huyết.

+ Nhập nhiều muối vào trong cơ thể: truyền muối ưu trương, tăng aldosteron,

ăn nhiều muối.

– **Lâm sàng** : tăng áp lực thẩm thấu, tăng trương lực dịch ngoài tế bào, nước trong tế bào ra ngoài tế bào, gây khát, mệt mỏi, nhược cơ, hôn mê, giảm đáp ứng với ADH.

– **Điều trị** : điều trị theo nguyên nhân:

+ Do mất nước thì uống hay truyền nước

+ Điều chỉnh tăng  $\text{Na}^+$  máu phải từ từ ( khoảng 2 ngày), để tránh đưa một lượng lớn nước vào não gây phù não.

– **Tính lượng nước và muối để điều chỉnh**

+ Thiếu nước ( $\text{Na}^+$  máu cao)

Thí dụ: một người bệnh có  $\text{Na}^+$  máu hiện tại là 160mEq/l, muốn giảm xuống còn 150 mEq/l thì cần bao nhiêu nước để pha loãng.

Giả sử người bệnh nặng 50kg, tổng lượng nước của cơ thể (TNC) chiếm 50% là 25 lít. Theo công thức tính:

$$\begin{aligned} \text{TNC}_1 \times [\text{Na}]_1 &= \text{TNC}_2 \times [\text{Na}]_2 \\ 25 \times 160 &= X \times 150 \\ X &= \frac{25 \times 160}{150} = 26,7 \text{ L} \end{aligned}$$

Vậy số nước cần thêm là  $26,7 - 25 = 1,7 \text{ L}$

+ Thiếu  $\text{Na}^+$

Thí dụ: một người bệnh có  $\text{Na}^+$  máu hiện tại là 120 mEq/l, cần bao nhiêu  $\text{Na}^+$  để nâng nồng độ  $\text{Na}^+$  máu lên 130 mEq/l

Như vậy, mỗi lít cần  $130 - 120 = 10 \text{ mEq Na}^+$ . Với thí dụ trên, tổng lượng nước trong cơ thể (TNC) cả dịch trong và ngoài tế bào là 25 lít sẽ cần:

$$10 \times 25 = 250 \text{ mEq Na}^+$$

P mg x hoá trị

Ta biết: mEq =  $\frac{\text{P mg}}{\text{Phân tử lượng}}$

Phân tử lượng

$$\text{mEq} \times \text{phân tử lượng} = 250 \times 23$$

$$\text{P mg} = \frac{\text{mEq} \times \text{phân tử lượng}}{\text{Hoá trị}} = \frac{250 \times 23}{1} = 5750 \text{ mg}$$

Như vậy, lượng  $\text{Na}^+$  tương đương với 250 mEq là 5750mg. Từ đây tính ra lượng dung dịch cần truyền tùy việc chỉ định dùng muối đẳng trương hay ưu trương.

## **2. Kali**

### **2.1. Vai trò sinh lý**

- $\text{K}^+$  là ion chủ yếu ở trong tế bào, có vai trò:
  - + Đảm bảo hiệu thế màng, tính chịu kích thích của thần kinh cơ.
  - + Trên tim: làm giảm lực co bóp, giảm tính chịu kích thích và giảm dẫn truyền.

Tác dụng đối kháng với  $\text{Ca}^{++}$  và glycosid tim.

- + Tham gia điều hoà acid – base

$\text{K}^+$  máu bình thường là 3,5 – 5 mEq/l

### **2.2. Thiếu kali máu ( $\text{K}^+$ máu giảm)**

Khi  $\text{K}^+$  Máu < 3,5 mEq/l

#### **– Nguyên nhân**

+ Giảm kali toàn cơ thể: cường aldosteron, dùng lợi niệu thải kali (thiazid), mất qua đường tiêu hoá (nôn, tiêu chảy, dẫn lưu), mất qua thẩm phân.

+ Nhập  $\text{K}^+$  từ ngoài tế bào vào: dùng insulin hoặc tăng insulin nội sinh, base máu, thời kỳ phục hồi sau bỏng, sau chấn thương.

+ Stress: do có tăng aldosteron và adrenalin từ thượng thận. Adrenalin làm tăng nhập  $\text{K}^+$  vào tế bào.

#### **– Lâm sàng**

- + Liệt gốc chi, sau đến đầu chi, sờ cơ chắc, sau là chuột rút và dị cảm.
- + Trướng bụng, liệt ruột, táo, bí đại.
- + Tăng nhẹ nhịp tim, thay đổi điện tâm đồ (ST hạ dần, T biên độ giảm dần đến âm, QT dài) ≤

#### **– Điều trị**

+ Nhóm bệnh nhân có kali máu > 2,5 mmol/l, không có triệu chứng lâm sàng nguy hiểm, và uống được: sẽ được bù kali bằng đường uống.

Uống kalichlorua 1g/gói (1gói/lần x 4 lần/ngày). Theo dõi kali máu mỗi ngày cho đến khi kali máu > 3,5 mmol/l.

Nhóm bệnh nhân có kali máu ≤ 2,5 mmol/l hoặc kali máu > 2,5 mmol/l mà có triệu chứng lâm sàng nguy hiểm hay có rối loạn nhịp, hay bệnh nhân không thể uống được: sẽ được bù kali bằng đường truyền tĩnh mạch.

Thông thường lấy hai ống Potassium chloride 10% 10ml pha vào 500 ml natrichlorua 0,9%. truyền tĩnh mạch, tốc độ truyền chia theo 3 mức độ:

Nếu bệnh nhân có những biểu hiện của hạ kali máu đe dọa tính mạng, thì bù kali cấp cứu: truyền với tốc độ 120 giọt/phút. Theo dõi sát triệu chứng lâm sàng nguy hiểm và làm lại ion đồ sau 4 giờ.

Khi đã hết các triệu chứng nguy hiểm đe dọa tính mạng và kali máu còn  $\leq 2,5$  mmol/l, thì việc bù kali sẽ được trở lại với tốc độ trung bình 60 giọt/phút. Theo dõi và làm lại ion đồ sau 6 giờ.

Khi đã hết các triệu chứng nguy hiểm đe dọa tính mạng và kali máu  $> 2,5$  mmol/l, thì kali sẽ được bù với tốc độ chậm 20 giọt/phút. Theo dõi và làm lại ion đồ sau 12 giờ.

### 2.3. Thừa kali máu (tăng $K^+$ máu)

Khi  $K^+$  máu  $> 5$  mEq/l

#### – Nguyên nhân

- + Uống hay truyền thừa kali
- + Tổn thương nặng mô (do tế bào vỡ kali được giải phóng ra)
- + Acid máu cấp
- + Bệnh Addison, kích thích cấp receptor giao cảm
- + Dùng lợi niệu giữ kali không đúng liều
- + Đường huyết tăng

#### – Lâm sàng

- + Thần kinh cơ: mệt mỏi, dị cảm, mất phản xạ, liệt hướng lên.
  - + Loạn nhịp tim: nhịp chậm, vô tâm thu, chậm dẫn truyền nhĩ thất, block hoàn toàn...
  - + Điện tim:  $K^+$  máu 5 – 7 mEq/l: dẫn truyền trong cơ tim giảm nhẹ.
- Nếu  $K^+$  là 8 – 9 mEq/l, ức chế mạnh nút dẫn nhịp và sự dẫn truyền trong cơ tim...

Tốc độ diễn tiến không đoán trước được và bệnh nhân có thể diễn tiến từ những thay đổi đầu tiên trên đến các rối loạn dẫn truyền nguy hiểm hay loạn nhịp thời gian chỉ tính bằng phút.

#### – Điều trị

+ Dùng nhựa trao đổi cation: natri polystyren sulfonat (kayexalat), có ái lực mạnh với  $K^+$  hơn  $Na^+$ , khi uống giải phóng ra  $Na^+$  và gắn  $K^+$  rồi thải theo phân. Thuốc gây táo bón nên uống kèm sorbitol 5 – 10mg/ngày.

Liều uống 15g/lần, ngày 1 – 4 lần (1g nhựa giải phóng 1 mEq  $Na^+$ ). Không dùng khi  $K^+ < 5$  mEq/l.

+ Glucose và insulin: insulin làm  $K^+$  nhập vào tế bào và glucose để chống hạ đường huyết do insulin gây ra. Hoà 10 – 15 UI insulin vào 250 – 500ml glucose 5% truyền tĩnh mạch, có tác dụng trong 6 giờ.

+ Natri bicarbonat: truyền tĩnh mạch, làm  $K^+$  nhập vào tế bào

+ Calci gluconat chống lại tác dụng độc của  $K^+$  trên tim. Tiêm tĩnh mạch ống 10ml chứa 4,5 mEq  $Ca^{++}$

+ Thẩm phân phúc mạc (lọc màng bụng): an toàn hơn dùng nhựa trao đổi.

### 3. Calci

#### 3.1. Vai trò sinh lý

- Tạo xương, răng dưới dạng calci phosphat.
- Co cơ, dẫn truyền thần kinh, bài xuất của các tuyến
- Đông máu
- Tính thấm của màng tế bào

Calci máu bình thường là 4,3 – 5,3 mEq/l

#### 3.2. Thiếu calci (giảm calci máu)

Khi calci máu < 4,3 mEq/l

##### – Nguyên nhân

- + Base máu, dùng nhiều citrat
- + Dùng “lợi niệu quai” làm mất calci
- + Giảm hấp thu qua ruột, suy cận giáp
- + Tăng phospho huyết, giảm magnesi máu
- + Viêm tụy cấp (vì làm tăng lắng đọng calci vào mô mỡ hoại tử)

– **Lâm sàng:** tê, ngứa các ngón, tăng phản xạ, chuột rút, co cứng với các dấu hiệu Trousseau (+), Chvostek (+), co giật do ngưỡng kích thích thần kinh bị giảm. Thiếu mạn tính gây xốp xương, gãy xương. Thiếu nặng gây co thắt thanh quản, khó thở.

##### – Điều trị

- + Tiêm tĩnh mạch chậm calci gluconat ống 10ml dung dịch 10% ngày 1 ống, calci clorit ống 10ml dung dịch 10% ngày 1 - 2 ống.
- + Uống calci lactat 1 – 5g/ngày, calci carbonat hoặc vitamin D.

#### 3.3. Thừa calci (tăng calci máu)

Khi calci máu > 5,3 mEq/l

##### – Nguyên nhân

- + Ăn nhiều calci, hấp thu nhiều calci (cường phó giáp trạng)
- + Tăng giải phóng calci từ xương: ung thư cận giáp.
- + Giảm thải calci qua thận
- + Tăng calci dạng ion vì acid máu

– **Lâm sàng:** suy nhược, chán ăn, buồn nôn, đái nhiều, lú lẫn, tê bì...

##### – Điều trị

- + Điều trị nguyên nhân
- + Khi tăng > 7 mEq/l phải điều trị tích cực:
- Truyền tĩnh mạch huyết thanh mangan đẳng trương để pha loãng nồng độ (thận bình thường)
- Dùng lợi niệu quai để tăng thải  $\text{Ca}^{++}$
- Phosphat tiêm tĩnh mạch để điều trị cơn tăng calci cấp vì phosphat tạo thành phức calci- phosphat

#### 4. Magnesi (Mg)

Magnesi trong cơ thể: 50% ở xương, 45% trong tế bào và 5% ở dịch ngoại bào  
Magnesi máu bình thường là 1,5 – 2,5 mEq/l

##### 4.1. Vai trò sinh lý

- Tham gia vào nhiều hệ enzym như một cofactor.
- Trên thần kinh trung ương: tác dụng ức chế gây an thần, buồn ngủ, liều cao làm mê
- Trên dẫn truyền thần kinh cơ:
  - + Làm giảm tiết acetylcholin tại bản vận động.
  - + Giảm nhạy cảm của bản vận động với acetylcholin
  - + Hiệp đồng với d – tubocurarin
- Kết quả dẫn đến mất trương lực cơ, mềm cơ, calci có tác dụng đối kháng lại.
- Trên tim mạch: liều 10 – 15 mEq/l làm tăng thời gian dẫn truyền, liều cao hơn làm ngừng tim ở thì tâm trương.

##### 4.2. Thiếu magnesi (giảm magnesi máu)

Khi  $\text{Mg}^{++} < 1,5 \text{ mEq/l}$

- **Nguyên nhân**
  - + Nghiện rượu vì làm giảm hấp thu
  - + Hấp thu kém: ung thư, viêm ruột, viêm tụy...
  - + Mất qua tiêu hoá
  - + Hội chứng tăng aldosteron
  - + Acid máu nhiễm ceton trong đái tháo đường
- **Lâm sàng** : vật vã, ảo giác, lú lẫn, chán ăn, buồn nôn, tê bì, tăng phản xạ, co giật...Thiếu  $\text{Mg}^{++}$  thường kèm theo thiếu  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{K}^{+}$
- **Điều trị**

Trường hợp cấp cứu dùng đường truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Thường dùng  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . Liều người lớn tiêm bắp 5 - 20ml dung dịch 20 – 25%/lần, ngày 1 – 2 lần. Nếu cấp cứu tiêm tĩnh mạch thật chậm 5 – 10 ml dung dịch 5 % .

Ổng tiêm 5ml, 10ml, 20ml dung dịch 20% hoặc 25%



### 4.3. Thừa magnesi (tăng magnasi máu)

Khi magnasi máu  $> 2,5 \text{ mEq/l}$

#### – Nguyên nhân

- + Giảm thải trừ: suy thận, suy thượng thận
- + Tăng hấp thu: do uống nhiều thuốc chống acid chứa magnasi như maalox, camalox...

#### – Lâm sàng

- + Khi magnesi máu  $3 - 5 \text{ mEq/l}$ : buồn nôn, nôn, cảm giác nóng, chóng mặt, huyết áp hạ, có thể trụy mạch.
- + Ở nồng độ  $7 \text{ mEq/l}$ : gây ngất, phản xạ gân xương giảm, yếu cơ.
- + Nồng độ  $> 10 \text{ mEq/l}$  có thể hôn mê và liệt cơ hô hấp.

#### – Điều trị

- + Loại bỏ nguyên nhân
- + Truyền dung dịch natri clorua  $0,45\%$  cùng thuốc lợi niệu để tăng thải
- + Tiêm tĩnh mạch calci clorid dung dịch  $10\%$   $10\text{ml}$  hoặc calci gluconat  $10\%$   $10\text{ml}$ , để đối kháng với tác dụng độc của magnesi.

### LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò sinh lý của natri, kali, calci và magnesi.
2. Trình bày nguyên nhân, triệu chứng lâm sàng và điều trị khi thiếu và thừa  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  và  $\text{Mg}^{++}$ .

# **ĐIỀU TRỊ NGỘ ĐỘC THUỐC CẤP TÍNH**

## **(Sinh viên tự nghiên cứu)**

Mục tiêu:

1. Trình bày được các phương pháp loại trừ chất độc ra khỏi cơ thể.
2. Trình bày được các chất tương kỵ hóa học tại dạ dày và toàn thân dùng trong giải độc thuốc.
3. Trình bày được tác dụng và chỉ định của một số thuốc giải độc đặc hiệu.

### **1. Đại cương**

– Nguyên nhân gây ngộ độc:

+ Do nhầm lẫn (của thầy thuốc, của bệnh nhân): thường được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời nên tình trạng thường không nặng.

+ Do cố ý (người bệnh): liều dùng thường lớn, bệnh nhân được đưa tới cơ sở điều trị muộn, chẩn đoán khó, sử trí nhiều khi phải mò, lên tình trạng thường nặng (có thể tử vong).

– Nguyên tắc điều trị chung

- + Loại trừ nhanh chóng chất độc ra khỏi cơ thể.
- + Trung hoà phân thuốc đã được hấp thu
- + Điều trị triệu chứng nhằm hồi sức cho nạn nhân.

## **2. Loại trừ chất độc ra khỏi cơ thể**

### **2.1. Qua đường tiêu hoá**

#### **– Gây nôn**

+ Hay dùng Ipeca siro từ 15 – 20ml pha loãng trong 250ml để uống, nếu sau 15 phút không nôn thì nhắc lại.

+ Nếu không có thuốc thì móc họng hoặc cho bệnh nhân uống mùn thốt (chỉ làm khi bệnh nhân còn tỉnh)

#### **– Rửa dạ dày**

+ Dùng nước ấm hay  $\text{KMnO}_4$  0,1%, rửa cho tới khi nước trong

+ Tốt nhất là thực hiện khi thuốc còn ở dạ dày:

Thí dụ: đối với các thuốc như aspirin, barbiturat... thì chỉ rửa dạ dày trong 6 giờ đầu, nhưng với benzodiazepin, thuốc chống rung tim có thể rửa dạ dày trong vòng 24 giờ...

+ Thận trọng khi nạn nhân đã hôn mê (vì có thể đưa nhầm ống cao su vào khí quản hoặc chất nôn trào ngược vào đường thở). Không rửa dạ dày cho những ca ngộ độc các chất ăn mòn (như acid và base mạnh) vì ống cao su có thể làm rách thực quản.

+ Sau rửa dạ dày cho uống than hoạt, tác dụng hấp phụ và ngăn cản chu kỳ gan ruột, làm cho thuốc tăng thải qua phân. Thường cho uống 30 – 40g cách 4 giờ.

### **2.2 Qua đường hô hấp**

Khi ngộ độc các thuốc thải qua đường hô hấp (thuốc mê bay hơi, rượu, xăng, khí đốt, aceton..., muốn tăng sự thải trừ phải dùng các thuốc kích thích hô hấp như: cardiazol (tiêm tĩnh mạch ống 5 ml dung dịch 10%), lobelin (tiêm tĩnh mạch chậm ống 1ml dung dịch 1%) hoặc hô hấp nhân tạo, để thuốc nhanh thải trừ.

### **2.3. Qua đường tiết niệu**

#### **– Dùng thuốc lợi niệu thẩm thấu**

+ Manitol (10% , 25%) glucose (10%, 30%), dung dịch ringer.

+ Chỉ dùng khi chức phận thận phải còn tốt. Không dùng khi có suy thận, suy tim, phù phổi cấp, cao huyết áp.

+ Thuốc làm tăng thải kháng sinh nên phải tăng liều kháng sinh.

– **Kiểm hoá nước tiểu** : được thực hiện khi ngộ độc các thuốc là acid nhẹ như : barbiturat, salicylat... Hai chất hay được dùng base hóa là:

+ Natri bicarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) dung dịch 14 % truyền tĩnh mạch 2-3 l/ngày Nhược

điều: thuốc đưa  $\text{Na}^+$  vào cơ thể nên dễ gây phù não nếu chức phận thận không tốt.

+ THAM (trihydroxymethylaminometan) truyền tĩnh mạch 300 – 500ml/giờ, dưới 2L/ngày. Ưu điểm là không đưa  $\text{Na}^+$  vào cơ thể và thuốc dễ thấm vào tế bào ngộ độc để giải độc. Thường thêm 4g KCl / 1lit THAM để chống giảm  $\text{K}^+$  máu.

– **Acid hoá nước tiểu**: được thực hiện khi ngộ độc các base hữu cơ: Cloroquin, quinolein, phenothiazin,... Hai chất được dùng acid hóa là:

+ Dùng  $\text{NH}_4\text{Cl}$  uống 3- 6g /ngày

+ Dùng Acid phosphoric 15-100 giọt/ngày

+ Acid hoá khó thực hiện hơn kiềm hoá vì cơ thể khó chịu đựng được tình trạng nhiễm toan hơn nhiễm kiềm.

### 3. Trung hoà chất độc

Bằng cách dùng các chất tương kỵ để ngăn cản hấp thu, làm mất hoạt tính hoặc đối kháng với tác dụng của chất độc

#### 3.1. Các chất tương kỵ hoá học tại dạ dày

Để làm giảm sự hấp thu của chất độc tại dạ dày, thường rửa dạ dày bằng các dụng dịch sau :

– Tanin 1 – 2% : 100 – 200ml, tác dụng làm kết tủa một số alcaloid và kim loại (strycnin, apomorphin, quinin, cocain, muối kẽm, đồng, thuỷ ngân ...)

– Sữa, lòng trắng trứng (6 quả cho 1 lít nước) có tác dụng ngăn cản hấp thu các muối thuỷ ngân, phenol...

– Than hoạt (nhũ dịch 2%), hoặc bột gạo rang cháy, có tác dụng hấp phụ các chất độc như  $\text{HgCl}_2$ , morphin, strychnin ... Than hoạt còn hấp phụ mạnh các chất mang điện tích dương và âm nên có thể dùng trong hầu hết các trường hợp nhiễm độc qua đường tiêu hoá.

#### 3.2 Các chất tương kỵ hoá học đường toàn thân

– Tạo methemoglobin (bằng natrinitrit 3% - 10ml) để điều trị khi ngộ độc acid cyanhydric (thường gặp trong ngộ độc sắn). Cơ chế tác dụng:

Acid cyanhydric rất có ái lực với cytochrom oxydase (có  $\text{Fe}^{3+}$ ) là enzym hô hấp của mô. Ngộ độc acid cyanhydric sẽ làm ức chế enzym này.

Acid này lại có ái lực mạnh hơn với  $\text{Fe}^{3+}$  của methemoglobin, nên trong điều trị, đã tạo methemoglobin để acid cyanhydric kết hợp với methemoglobin tạo thành cyanomethemoglobin và giải phóng ra cytochromoxydase.

– Dùng BAL (British – Anti – Lewisite) điều trị ngộ độc kim loại nặng như Hg, As, Pb.

– Dùng EDTA hoặc muối Na, Ca của acid này khi ngộ độc các ion hoá trị 2: chì,

sắt, mangan, crôm, đồng và digitalis.

### **3.3. Sử dụng các thuốc đối kháng dược lý đặc hiệu**

Dùng naloxon tiêm tĩnh mạch khi ngộ độc morphin và các opiat

Dùng vitamin K liều cao khi ngộ độc dẫn xuất dicumarol

Truyền tĩnh mạch glucose khi ngộ độc insulin.

Với phương pháp này hiệu quả điều trị nhanh và tốt, song chỉ áp dụng được với ít trường hợp

## **4. Điều trị triệu chứng và hồi sức cho người bệnh**

### **4.1. Áp dụng đối kháng sinh lý**

Dùng thuốc kích thích thần kinh khi ngộ độc các thuốc ức chế ( dùng bemegrid khi ngộ độc barbiturat), dùng thuốc mềm cơ khi ngộ độc thuốc gây co giật (dùng cura khi ngộ độc strychnin), hoặc ngược lại...

Phương pháp này không tốt, vì thuốc đối kháng cũng phải dùng liều cao, thường là liều độc nên bất lợi cho người bệnh.

### **4.2. Hồi sức cho người bệnh**

- Trợ tim, giữ huyết áp, chống trụy tim mạch bằng thuốc trợ tim
- Trợ hô hấp bằng các thuốc kích thích hô hấp (cardiazol, cafein), hô hấp nhân tạo hay thở oxy (tùy tình trạng người bệnh).
- Thảm phân phúc mạc hay chạy thận nhân tạo: khi nhiễm độc nặng (ngộ độc sulfamid liều cao, barbiturat liều cao), thận đã suy, dùng các phương pháp thông thường không hiệu quả.
- Thay máu trong các trường hợp sau:
  - + Nhiễm độc phospho trắng (làm trước 8 giờ mới cứu được.
  - + Nhiễm độc liều chết thuốc sốt rét, chất độc tế bào, isoniazid, salicylat...
  - + Chất làm tan máu: saponin, sulfon...
  - + Chất gây methemoglobin: phenacitin, anilin, nitrit, cloroquin ...(khi dùng xanh metylen ống 1% - 10ml hoà trong 500ml dung dịch glucose 5% truyền nhỏ giọt tĩnh mạch không hiệu quả.)

Phải làm sớm, khối lượng máu thay phải đủ (ít nhất là 7 lít). Nếu hôm sau còn chứa nhiều methemoglobin hoà tan, có thể phải truyền lại.

### **4.3. Chăm sóc người bệnh**

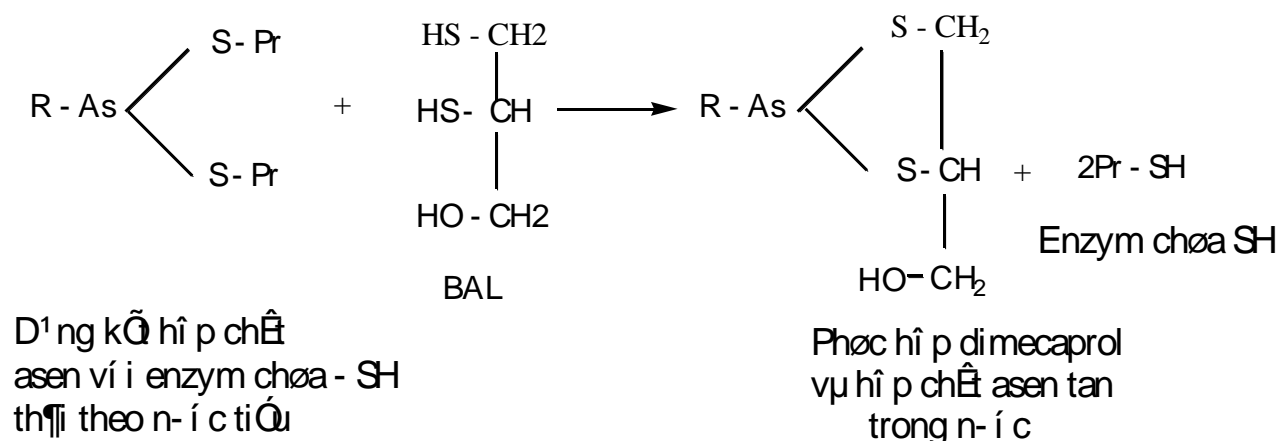
- Dinh dưỡng: ăn thức ăn dễ tiêu, đủ calo, nếu tổn thương thực quản (nhiễm độc

- Cho thêm vitamin đường tiêm (B, C).
- Kháng sinh phòng nhiễm khuẩn thứ phát
- Làm tốt công tác hộ lý: hút đờm rãi, vệ sinh chống loét.

### 5.1. Dimecaprol (BAL - British Anti Lewisite)

### 5.1.1. Tác dụng và cơ chế

- Thí dụ : Trong ngộ độc Asen, dimecaprol tác dụng với asen như sau:



Ngoài tác dụng với enzym có nhóm – SH, BAL còn tác dụng trực tiếp lên các enzym được hoạt hoá bởi kim loại như catalase, anhydrase...

BAL được dùng dưới dạng dung dịch dầu tiêm bắp, có hiệu quả sau 30 phút đến 1 giờ, trong vòng 4 giờ sẽ thải trừ hết qua thận, nên cứ mỗi 4 giờ tiêm một lần. Trong ngộ độc cấp (với liều 3-5 mg/kg thể trọng) hay dùng hàng ngày trong 2-3 tuần (với liều 3mg/kg thể trọng) sẽ không sợ tích lũy.

## 382

- + Nhức đầu, buồn nôn, nôn, đau bụng
- + Tăng huyết áp, tim đập nhanh
- + Viêm kết mạc, chảy nước mũi, tăng tiết nước bọt.
- + Đau cơ và vùng sau xương ức, có thể gây áp xe ở điểm tiêm
- + Ức chế chức năng tuyến giáp khi dùng kéo dài
- + Có thể gây thiếu máu tan máu

#### **5.1.4. Chỉ định và liều lượng**

- Chỉ định: điều trị ngộ độc asen, thủy ngân, muối vàng
- Liều lượng:

Ngộ độc cấp: 2 ngày đầu cứ 4 giờ tiêm bắp sâu 3mg/kg, ngày thứ 3 cứ 6 giờ tiêm bắp 1 lần, 10 ngày sau tiêm bắp ngày 2 lần.

Ngộ độc mạn: cách 4 giờ tiêm bắp 2,5mg/kg trong 48 giờ, sau tiêm bắp 2,5mg/kg/ngày trong 10 ngày.

Phải tiêm bắp sâu và chuyển chỗ tiêm. Base hóa nước tiểu trong thời gian điều trị để bảo vệ thận với tác dụng độc của kim loại giải phóng

## **5.2. EDTA calci dinitrat và EDTA dinatri**

### **5.2.1. EDTA dinatri ( $Na_2EDTA$ )**

- Tác dụng: tạo chelat với calci và thải qua thận
- Chỉ định : trường hợp quá tải calci, biểu hiện :
  - + Da: bệnh cứng bì
  - + Máu: tăng calci máu
- Chống chỉ định: suy thận nặng
- Liều lượng: chỉ dùng trong những trường hợp cấp, lấy 1 – 2 ống hoà trong glucose 5% hay natri clorua 0,9% truyền nhỏ giọt tĩnh mạch thật chậm (tránh bị bệnh tetani), đợt dùng 5 ngày, nghỉ 7 ngày giữa các đợt.

Ống tiêm 10ml dung dịch 5%

Viên bọc đường 0,25g dùng duy trì uống 6 – 8 viên/ngày

### **5.2.2. EDTA calci dinitrat**

– Tác dụng: EDTA là ethylendiamin tetra acetic acid. Thường dùng dạng muối  $CaNa_2EDTA$  sẽ tạo phức hợp bền với kim loại nặng: chì, đồng, coban...thải ra ngoài qua thận

- Chỉ định : điều trị ngộ độc chì, kim loại nặng (crom, sắt, coban, đồng, chất phóng xạ...)
- Chống chỉ định : suy thận nặng
- Tác dụng không mong muốn
  - + Độc với thận
  - + Buồn nôn, đi lỏng, chuột rút, sốt cao, đau cơ

- + Điều trị kéo dài làm mất magnesi
- + Viêm tĩnh mạch huyết khối
- Liều lượng
  - + Ống 1ml= 0,5g truyền nhỏ giọt tĩnh mạch 15 – 25 mg/kg hoà trong 250 – 500ml glucose 5% truyền trong 1- 2 giờ, 2 lần /ngày x 5 ngày. Kiểm tra nước tiểu hàng ngày và ngừng điều trị khi có bất thường.
  - + Tiêm bắp (dung dịch 20%) 12,5mg/kg cách 4 - 6 giờ 1 lần
  - + Viên bọc đường 0,25g để điều trị dự phòng, uống 6 – 9 viên/ngày x 5 ngày/tuần.

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày các phương pháp loại trừ chất độc ra khỏi cơ thể.
2. Trình bày các chất tương kỵ hóa học tại dạ dày và toàn thân được dùng trong điều trị ngộ độc thuốc và hóa chất
3. Trình bày tác dụng và chỉ định của một số thuốc đặc hiệu dùng trong điều trị ngộ độc thuốc.

# **THUỐC CHỐNG UNG THƯ** (Sinh viên tự nghiên cứu)

Mục tiêu:

1. Trình bày cơ chế, tác dụng, chỉ định và liều dùng của các thuốc chống ung thư.
2. Trình bày sự phân loại thuốc chống ung thư và tác dụng không mong muốn có thể gặp khi dùng thuốc .
3. Trình bày các nguyên tắc dùng thuốc chống ung thư.

## **1. Đại cương**

### **1.1. Vài nét về bệnh ung thư và thuốc chữa ung thư**

– Bệnh ung thư là bệnh ác tính do sự tăng sinh bất thường của tế bào trong cơ thể. Các tế bào sinh sản một cách vô hạn, không tuân theo cơ chế kiểm soát về phát triển cơ thể.

– Thuốc chống ung thư ức chế sự phát triển, nhân lên của tế bào ung thư ( đánh vào chu kỳ phân chia tế bào) và thải loại chúng ra khỏi cơ thể, thông qua phản ứng huỷ tế bào và độc với tế bào.

– Chu kỳ phân chia diễn ra ở cả tế bào bình thường và tế bào ung thư gồm 4 pha như sau:

+ Pha G1 (tiền tổng hợp AND): Tổng hợp các thành phần cần thiết chuẩn bị cho



tổng hợp AND.

- + Pha S: Tổng hợp AND
- + Pha G2 (tiền gián phân): Chuẩn bị phân chia nhân sau khi đã tổng hợp AND
- + Pha M (gián phân): Tế bào mẹ tách ra thành 2 tế bào con.
- + Một số tế bào còn lại, không phân chia xếp vào pha Go, thuốc rất khó tác động vào pha này, đây là nguyên nhân gây tái phát.

– Phân loại:

+ Dựa vào vị trí tác dụng trong chu kỳ phân chia tế bào, các thuốc được chia thành 2 nhóm:

\* Thuốc chống ung thư đặc hiệu: Có tác dụng lên 1 pha của chu kỳ phân chia tế bào (Thuốc tác dụng lên pha S cho hiệu quả cao nhất).

\* Thuốc chống ung thư không đặc hiệu: Có tác dụng lên nhiều pha trong chu kỳ phân chia tế bào.

+ Dựa vào cấu trúc hoá học và cơ chế, các thuốc được chia thành các nhóm sau:

- \* Nhóm kháng chuyển hoá
- \* Nhóm alkyl hoá
- \* Nhóm chống phân bào
- \* Nhóm kháng sinh
- \* Nhóm hormon và kháng hormon
- \* Nhóm enzym
- \* Nhóm thay đổi đáp ứng miễn dịch
- \* Các thuốc khác

### ***1.2. Sự kháng thuốc của tế bào ung thư***

Điều trị ung thư bằng hoá trị liệu thất bại là do các tế bào ung thư có khả năng kháng thuốc. Cơ chế kháng thuốc:

- Tăng cường sửa chữa AND tổn thương
- Tạo các bẫy gắn vào thuốc làm mất tác dụng của thuốc
- Giảm tích lũy thuốc, làm không đạt nồng độ diệt tế bào ung thư
- Thay đổi enzym chuyển hoá làm mất tác dụng của thuốc.

### ***1.3. Tác dụng không mong muốn***

- Độc với tuỷ xương biểu hiện: Giảm hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu
- Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, loét ruột, loét miệng.
- Thần kinh: Dị cảm, rối loạn hành vi, cơ xử, ngủ lịm, điếc.
- Xạm da, rụng tóc...
- Suy tim, loạn nhịp, viêm phổi, giảm chức năng gan, thận, ...
- Rối loạn chuyển hóa: thường gặp sau dùng thuốc chống ung thư do hủy hoại tế bào ung thư

## **2. Các thuốc chống ung thư**

### **2.1. Nhóm Alkyl hoá**

– Cơ chế tác dụng: Là thuốc tổng hợp, tác dụng lên pha G1 và M trong chu kỳ phân bào. Kết quả thuốc làm rối loạn quá trình tổng hợp acid nhân và tổng hợp protein, dẫn đến tế bào ung thư ngừng phát triển và ngừng sự nhân lên.

– Nhóm này được chia 6 nhóm:

+ Dẫn xuất Dicloethylamin: Cyclophosphamid, Bendamustin, Clorambucil, Melphalan, Mecloethamin.

+ Dẫn xuất Ethylenimin: Triaziquon

+ Dẫn xuất acid Sulfon: Busulfan

+ Dẫn xuất nitroure: Carmustin, Lomustin, Streptozocin.

+ Dẫn xuất Triazen: Dacarbazin.

+ Cis – diamindiclo – platin: Cisplatin, carboplatin.

#### **2.1.1. Cyclophosphamid**

– Dược động học: Dùng đường uống và tiêm. Phân phối vào các mô, vào được dịch não tủy, nhau thai và sữa mẹ. Chuyển hoá qua gan còn hoạt tính. Thải chính qua nước tiểu,  $t/2$  là 6 – 8 giờ.

– Chỉ định: Ung thư lympho, U vú, bàng quang, ung thư buồng trứng, ung thư phổi thể tế bào nhỏ.

– Liều dùng: Người lớn tiêm tĩnh mạch 1,5 – 3mg/kg/ngày (tối đa 1g/ngày)- 1 lần. Liều duy trì uống 50 – 150mg/ngày.

– Tác dụng không mong muốn: Buồn nôn, nôn, ức chế tạo máu. Thuốc có thể gây quái thai (3 tháng đầu)

#### **2.1.2. Clorambucil (leukeran)**

– Dược động học: Thuốc vào mô nhanh hơn cyclophosphamid, nhưng thời gian xuất hiện tác dụng chậm hơn do phản ứng thuốc với AND xuất hiện chậm.

– Chỉ định: Chủ yếu trong leucose kinh thể lympho, u lympho thể nang và u lympho thể Waldenstrom.

– Liều dùng và tác dụng không mong muốn:

Uống, tiêm tĩnh mạch với liều hàng ngày 4 – 16mg hoặc 0,1 – 0,2mg/kg. TDKMM giống cyclophosphamid

#### **2.1.3. Mecloethamin (Mustargen)**

– Là thuốc có thời gian tác dụng xuất hiện nhanh nhất nhóm. Thường dùng cùng Vincristin, procarbazine, prednisolon điều trị Hodgkin.

– Tiêm tĩnh mạch 0,4mg/kg hoặc 10mg/m<sup>2</sup> da/ 2- 4 ngày. Thuốc có thể gây buồn nôn, ức chế tuỷ xương, chảy nước mắt, hoại tử khi tiêm bắp.

#### **2.1.4. Melphalan (Alkeran)**

– Thường dùng đường uống, thuốc hấp thu tốt,  $t/2$  là 90 phút.

- Phối hợp với prednison để điều trị u tủy, ngoài ra còn dùng trong ung thư vú, u sắc tố.
- Viên 2 mg, uống 6mg/24 giờ, trong 2 – 3 tuần, sau duy trì 2 – 4 mg/ngày

#### **2.1.5. Triaziquon (trenimon)**

Thuốc có thể dùng đường uống, tiêm tĩnh mạch hay tại chỗ để điều trị u hệ thống liên võng, ung thư nguyên bào sợi, ung thư nguyên bào máu. Thuốc có thể gây tổn thương tủy không hồi phục.

#### **2.1.6. Busulfan**

Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Thuốc chỉ sử dụng trong leucose mạn thể tủy với liều 4 – 8 mg/ngày

Thuốc có thể gây ức chế tủy xương, rối loạn tiêu hoá, tăng sắc tố da và xơ hoá phổi.

#### **2.1.7. Carmustin và Lomustin**

– Được dùng chủ yếu trong bệnh Hodgkin, u não. Hai thuốc đều gây ức chế tủy xương, buồn nôn, tổn thương chức năng gan thận.

– Liều dùng :

Carmustin : Lọ 100mg tiêm chậm tĩnh mạch 150 – 200mg/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể.

Lomustin : viên nang 10, 40, 100mg, uống liều duy nhất 130mg/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể. Nhắc lại liều trên sau 6 tuần.

#### **2.1.8. Streptozocin**

Thuốc có tác dụng huỷ chọn lọc tế bào Beta của đảo tụy, gây đái tháo đường trên súc vật.

Thuốc dùng trong ung thư tế bào đảo tụy. Phối hợp với thuốc khác điều trị Hodgkin, ung thư đại tràng.

#### **2.1.9. Dacarbazin**

Dùng phối hợp với Doxorubicin, bleomycin và Vinblastin để điều trị bệnh Hodgkin, u sắc tố và sarcom (u tổ chức liên kết) ở các mô khác.

Tiêm ra ngoài tĩnh mạch gây đau, hoại tử chỗ tiêm. Thuốc gây buồn nôn, giảm bạch cầu, tiểu cầu.

Lọ 100, 200, 500mg tiêm tĩnh mạch liên tục 10 ngày liều 3,5mg/kg/24 giờ, nhắc lại sau 28 ngày.

#### **2.1.10. Ciplastin**

Điều trị ung thư buồng trứng, tinh hoàn, bàng quang, ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư vùng đầu – mặt – cổ. Thường phối hợp với Bleomycin và Vinblastin để tạo tác dụng hiệp đồng

Thuốc gây độc với thận, thính giác, buồn nôn, viêm dây thần kinh ngoại vi, ức chế tủy xương và hạ một số ion trong máu (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>)

#### **2.1.11. Carboplastin**

Điều trị ung thư buồng trứng, thuốc ưu việt hơn Ciplastin là không độc với thận và ít độc trên tủy xương.

## 2.2. Các thuốc kháng chuyển hoá

### 2.2.1. *Methotrexat*

- Tác dụng và cơ chế:

Do cấu trúc gần giống với acid Folic, nên thuốc ức chế cạnh tranh với enzym tham gia tổng hợp các base nito cần cho sự tổng hợp AND và ARN. Làm giảm tổng hợp AND và ARN.

Thuốc vừa chống ung thư, vừa ức chế miễn dịch.

- Chỉ định: Điều trị ung thư buồng trứng, bàng quang, ung thư vú, bệnh vẩy nến, viêm khớp mạn.

- Viên 2,5 mg, ống 5,5mg tiêm bắp, dưới da, uống 5 – 10mg/ ngày, 1 đợt 10 ngày.

- Thuốc gây đi lỏng, viêm loét các niêm mạc, thiếu máu hồng cầu to, viêm gan, xơ gan...

### 2.2.2. *Thuốc kháng purin*

- Cơ chế tác dụng: Các thuốc có cấu trúc gần giống purin, do đó tạo lên các acid nhân bất thường, làm cho tế bào không phát triển và nhân lên được.

- Áp dụng:

+ Azathioprin (Imuran): Thường phối hợp với Cyclosporin, prednison để chống loại mảnh ghép. Liều 450mg/ngày

+ 6 mecaptopurin được chỉ định trong leucose cấp và mạn thể lympho với liều 150mg/ngày

- 2 thuốc đều có thể gây giảm bạch cầu, tiểu cầu, hồng cầu và rối loạn tiêu hoá.

### 2.2.3. *Thuốc kháng pyrimidin*

#### \* 5 – *Fluouracil*:

Do cấu trúc gần giống pyrimidin nên thuốc làm rối loạn quá trình tổng hợp ARN, AND của tế bào.

Dùng trong ung thư vú, đường tiêu hoá, da, buồng trứng với liều tiêm tĩnh mạch chậm 15mg/kg/ ngày.

Thuốc gây rối loạn tiêu hoá, ức chế tuỷ xương, giảm bạch cầu, hồng cầu.

#### \* *Capecitabin*:

Là tiền chất của 5 – fluouracil, dùng trong ung thư vú, đại tràng.

#### \* *Cytosin – arabinosid (cytarabin)*:

Thuốc ức chế sinh tổng hợp AND. Là thuốc quan trọng điều trị leucose cấp thể tuỷ.

ống 40mg, viên 50, 100mg, uống hoặc tiêm tĩnh mạch 3mg/kg/ngày, trong 5 – 7 ngày, cách 4 tuần dùng lại liều trên trong 3 ngày

#### \* *Gemcitabin*:

Thuốc dùng trong ung thư thể biểu mô, ung thư tụy giai đoạn muộn, ung thư phổi không phải loại tế bào nhỏ, ung thư vú, bàng quang.

**\* Procarbazin:**

Dùng theo đường uống điều trị bệnh Hodgkin, ung thư phổi, ung thư não. Thuốc có thể gây ức chế tủy xương.

**\* Fludarabin:**

Cấu trúc giống nucleotid, do đó tạo ra AND, ARN không bình thường làm tế bào ung thư không nhân lên được.

Tiêm tĩnh mạch liều 20 – 30 mg/m<sup>2</sup> trong 5 ngày, cách 4 tuần nhắc lại trong leucose mạn tính

Thuốc có thể gây ức chế tủy xương, buồn nôn, nôn, sốt, rối loạn tâm thần, co giật, viêm dây thần kinh thị giác...

**\* Cladribin (Leustatin):**

Điều trị leucose thể lympho mạn tính và tế bào có lông, leucose cấp thể tủy. Truyền tĩnh mạch nhỏ giọt 0,09 mg/kg, trong 7 ngày.

## **2.3. Thuốc chống ung thư nguồn gốc tự nhiên**

### **2.3.1. Colchicin**

– Cơ chế và tác dụng: Thuốc làm giảm acid uric và ức chế sự phân bào và chu trình acid uric cũng như ức chế sự tổng hợp acid glutamic, nên chỉ định trong bệnh ứ acid uric máu và leucose thể tủy cấp hoặc mạn.

– Hiện này hay dùng Demecolcin – thuốc bán tổng hợp tác dụng tương tự nhưng ít độc hơn, uống 0,05 – 1,5mg/kg/ngày

### **2.3.2. Alkaloid dừa cạn**

Vincristin và Vinblastin là 2 alkaloid được chiết xuất từ cây dừa cạn có tác dụng điều trị ung thư do ức chế sự phân chia tế bào.

Vincristin thường dùng phối hợp với corticoid điều trị leucose ở trẻ em và bệnh Hodgkin. Liều 1,4 – 2mg/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể/tuần.

Vinblastin thường dùng phối hợp với bleomycin, cisplatin chữa ung thư tinh hoàn, buồng trứng, vú và Hodgkin với liều 0,1 – 0,3mg/kg/tuần.

Hai thuốc có thể rụng tóc, ức chế tủy xương, ...

### **2.3.3. Vinorelbin (5' Noranidro – vinblastin)**

Là chất bán tổng hợp, thường dùng phối hợp với Carboplatin điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh Hodgkin đã kháng thuốc khác, ung thư thực quản biểu mô vảy.

### **2.3.4. Camptothecin.**

Ức chế một enzym quan trọng trong tổng hợp AND. Do độc tính cao nên nay dùng 2 dẫn xuất có tác dụng tương tự.

Topotecan điều trị ung thư buồng trứng, hội chứng loạn sản tủy.

Irinotecan điều trị ung thư đại tràng

### **2.3.5. Paclitaxel (Taxol)**

Điều trị ung thư buồng trứng, vú, thực quản, ung thư phổi, đầu – mặt - cổ và bàng quang.

Thuốc gây giảm bạch cầu trung tính, đau cơ, rối loạn thần kinh ngoại vi, viêm niêm mạc, ức chế tủy xương, rụng tóc.

### **2.3.6. Hormon và các chất kháng hormon**

Sự phát triển của ung thư là do thay đổi bất thường của hormon trong cơ thể. Khi đó, tế bào ung thư rất nhạy cảm với hormon và biện pháp làm thay đổi hormon trong cơ thể.

Biện pháp cắt bỏ tuyến nội tiết sinh ra hormon, chiếu tia xạ, dùng hormon, các chất giống hormon, chất kháng hormon trong điều trị cũng tỏ ra có nhiều triển vọng trong điều trị ung thư.

- Ung thư tuyến tiền liệt dùng : Estrogen, progesteron, cyproteron acetat, flutamid ...là những chất kháng androgen.
- Ung thư vú dùng : Androgen, antiestrogen (tamoxifen)
- Ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung dùng Progesteron..
- Glucocorticoid : Ngoài tác dụng chống viêm, ức chế miễn dịch, còn được dùng điều trị ung thư tổ chức lympho, leucose.

### **2.3.7. L – asparaginase**

- Cơ chế và tác dụng:
  - + So với tế bào bình thường, một số loại tế bào u rất cần Asparagin để phát triển. Khi nồng độ chất này trong tổ chức giảm xuống, sự tổng hợp protein ở tế bào u bị rối loạn làm cho tế bào không nhân lên được.
  - + L – asparaginase là enzym xúc tác cho quá trình chuyển hóa của Asparagin, làm giảm nồng độ asparagin trong tế bào U.
- Thuốc dùng trong leucose thể lympho ở trẻ em với liều tiêm bắp hay tĩnh mạch 1000 đơn vị/kg/ngày
- Thuốc có thể gây choáng phản vệ, xuất huyết, hạ protein máu.

## **2.4. Kháng sinh chống ung thư**

### **2.4.1. Actinomycin D (dactinomycin)**

- Cơ chế tác dụng: Thuốc gắn vào AND và ức chế enzym AND và ARN polymerase, làm rối loạn tổng hợp acid nhân và protein của tế bào.
- Chỉ định: Điều trị ung thư, ức chế miễn dịch và dùng trong ghép thận.
- Thường dùng phối hợp với phẫu thuật, chiếu xạ, vincristin và cyclophosphamid điều trị ung thư buồng trứng.
- Tiêm tĩnh mạch 10 – 15 mcg/kg/ngày với người lớn và trẻ em là 3 – 6 mcg/kg/ngày trong 5 ngày liên rồi chuyển liều duy trì.
- Thuốc có thể gây rụng tóc, buồn nôn, ỉa chảy, viêm loét niêm mạc miệng.

#### **2.4.2. Bleomycin**

- Là kháng sinh dùng trong ung thư da, phổi, tử cung, tinh hoàn và bệnh Hodgkin. Thuốc ít gây ức chế tủy xương và ức chế miễn dịch so với thuốc chống ung thư khác.
- Lọ 15 đơn vị, tiêm bắp hay tĩnh mạch 10 -20 đơn vị/m<sup>2</sup> da/tuần. Thuốc có thể gây sốt, rụng tóc, viêm dạ dày, tăng sắc tố da, tăng sừng hóa, loét da...

#### **2.4.3. Doxorubicin, Daunorubicin và Idarubicin**

- Tác dụng điều trị ung thư do gắn AND và sinh gốc tự do, làm gãy sợi AND của tế bào.
- Doxorubicin dùng trong ung thư vú, buồng trứng, Hodgkin, leucose cấp với liều tiêm tĩnh mạch 60 – 75 mg/m<sup>2</sup> da/ngày.
- Daunorubicin chỉ định chính trong leucose cấp với liều tiêm tĩnh mạch 30 – 60 mg/m<sup>2</sup> da/ ngày, trong 3 ngày.
- Idarubicin : Tiêm chậm tĩnh mạch trong 10 – 15 phút với liều 12 mg/m<sup>2</sup>/ngày, trong 3 ngày. Không tiêm ra ngoài tĩnh mạch.
- Khi dùng thuốc có thể gây: ức chế tủy xương, viêm dạ dày, rụng tóc, cơn nhịp nhanh, hạ huyết áp.

#### **2.4.4. Pentostatin**

- Thuốc ức chế tổng hợp AND và ARN. Dùng điều trị leucose thể tế bào có lông.
- Thuốc có thể gây ức chế tủy xương, phát ban, rối loạn tiêu hóa, rối loạn chức năng gan.

### **2.5. Các thuốc chống ung thư khác**

#### **2.5.1. Kháng thể đơn dòng**

- Thuốc có tác dụng do ngăn chặn sự dẫn truyền tín hiệu gây phân bào trong tế bào ung thư.
- Một số kháng thể đơn dòng đang dùng chống ung thư:
  - + Trastuzumab điều trị ung thư vú.
  - + Rituximab điều trị u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B.
  - + C225 (Cetuximab) điều trị ung thư đầu mặt cổ.

#### **2.5.2. Interleukin – 2**

- Điều trị ung thư cơ quan sinh dục, ung thư thận.
- Thuốc có thể gây hạ huyết áp, phù ngoại vi, thiếu máu, giảm tiểu cầu, buồn nôn, sốt, lú lẫn.

#### **2.5.3 Interferon**

- Thuốc làm phong bế quá trình sao chép ARNm của tế bào u và của virus.
- Một số thuốc đang dùng:
  - + Interferon  $\alpha$  – 2b: điều trị leucose thể tủy mạn tính, Hodgkin, sarcom, ung thư thận.

+ Interferon  $\alpha$  – 2a: điều trị leucemie, leucose thể tủy mạn tính, u sắc tố, ung thư thận.

### **3. Nguyên tắc và cách dùng thuốc chống ung thư**

**3.1. Dùng thuốc với liều thích hợp, ít tác dụng không mong muốn và cơ thể chấp nhận được**

**3.2. Phối hợp thuốc để tránh kháng thuốc.**

Hiện nay có 3 kiểu phối hợp thuốc hay dùng:

- Mecloethamin + Vincristin + Procarbacin + Prednison.
- Cyclophosphamid + Vincristin + Cytosin – arabinosid + Prednison.
- Prednison + Vincristin + Methotrexat + L – asparaginase hoặc kháng sinh.

**3.3. Tất cả các thuốc chống ung thư cần pha loãng bằng nước muối sinh lý hay glucose 5% khi tiêm tĩnh mạch**

- Khi tiêm tĩnh mạch không để thuốc ra ngoài mạch vì gây hoại tử
- Nếu thuốc ra ngoài phải ngừng tiêm và:
  - + Hút 5 ml máu tĩnh mạch để hút 1 phần thuốc ra
  - + Rửa nhiều lần mụn phòng dưới da
  - + Tiêm vào dưới da 100mg hydrocortison
  - + Đắp gạc nóng lên vết phỏng trong 1 giờ
  - + Bôi mỡ hydrocortison 1% và băng vô khuẩn.

**3.4. Các nguyên tắc khác**

- Chỉ dùng thuốc khi có chẩn đoán bằng giải phẫu bệnh
- Dùng thuốc phải kết hợp chiếu xạ và phẫu thuật
- Lựa chọn thuốc phải phù hợp với loại ung thư, giai đoạn bệnh và tình trạng của bệnh nhân.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà nội, *Dược lý học lâm sàng*, NXBYH, 2004.
2. Bộ môn Dược lâm sàng Trường Đại học Dược hà nội, *Dược lâm sàng đại cương*, NXBYH, 2004.
3. Bộ môn Dược lâm sàng Trường Đại học Dược hà nội, *Dược lâm sàng và điều trị*, NXBYH, 2001.
4. Bộ môn Dược lý Trường Đại học Dược hà nội, *Dược lý học tập 1*, Thư viện ĐHDHN, 2005.
5. Bộ môn Dược lý Trường Đại học Dược hà nội, *Dược lý học tập 2*, Thư viện ĐHDHN, 2004
6. Bộ y tế, *Dược thư quốc gia*, Ban biên soạn DTQGVN, 2002.
7. Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà nội, *Dược lý học*, NXBYH, 1998.



8. Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà nội, *Dược lý học*, NXBYH, 1993.
9. Bộ môn sinh lý, Trường Đại học Y Hà nội, *Sinh lý tập 1*, NXBYH, 1998..
10. Bộ môn sinh lý, Trường Đại học Y Hà nội, *Sinh lý tập 2*, NXBYH, 1998.
11. DS Phạm Thiệp - DS Vũ Ngọc Thúy, *Thuốc biệt dược và cách sử dụng*, NXBYH, 2001.